

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals– Nasen– Ohrenheilkunde

Univ.–Prof. Dr. med. Bernhard Schick

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

*Entwicklung einer neuen Messmethode zur Registrierung von
Distortionsprodukten otoakustischer Emissionen bis in den
Hochtonbereich von 18 kHz*

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der

Naturwissenschaften

der Medizinischen Fakultät der

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2015

vorgelegt von Dietmar J. Hecker

geboren am 20. Okt. 1967 in Saarbrücken

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	15
1.1	Stellenwert des Hörens	15
1.2	Presbyakusis	17
1.3	Ototoxisch induzierter Hörverlust	19
1.4	Objektive Hördiagnostik des Innenohres	21
2	Grundlagen	25
2.1	Grundlagen der Anatomie	26
2.2	Grundlagen der Mikromechanik des Innenohres	29
2.3	Otoakustische Emission	36
2.4	Wellen und Schwingungen	42
3	Material und Methode	51

3.1	Stochastische Signale und Signalverarbeitung	51
3.2	Messaufbau und Sound-Kalibrierung	67
3.3	Probanden und Einschlusskriterien	75
4	Ergebnisse	79
4.1	Vergleich der Performance an synthetischen Daten	80
4.2	Modellierte otoakustische Emissionen	87
4.3	Klinisch relevante Messungen	93
4.3.1	Messung eines klinischen DPOAE Signals	93
4.3.2	Normpopulation	94
4.3.3	Test – Retest Reliabilität	101
4.3.4	DPOAE Messungen bei lärmbelasteten Probanden	106
4.3.5	DPOAE Messungen bei Kindern während der Chemotherapie	109
4.3.6	DPOAE Messungen am Tiermodell	111
5	Diskussion	113
5.1	Vergleich der Performance an synthetischen Daten	113
5.2	Modellierte otoakustische Emissionen	116

5.3	Messung eines klinischen DPOAE Signals	118
5.4	Normpopulation	120
5.5	Test – Retest Reliabilität	124
5.6	DPOAE Messungen bei lärmbelasteten Probanden	126
5.7	DPOAE Messungen bei Kindern während der Chemotherapie	128
5.8	DPOAE–Messungen am Tiermodell	129
6	Schlussfolgerung	131
A	Medline gelistete Publikation und Erfindungsmeldung	135
B	Abstracts und Konferenzbeiträge	137

Verwandte Formelzeichen

\mathbb{R}	Menge der reellen Zahlen
\mathbb{Z}	Menge der ganzen Zahlen
\mathbb{N}	Menge der natürlichen Zahlen
\mathbb{C}	Menge der komplexen Zahlen
\mathcal{L}	linearer Operator
Pa	physikalischer Schalldruckpegel
dB/SPL	relativer Schalldruckpegel in dB/SPL
dB/HL	relative Hörschwelle
f	Frequenz
Na^+	Natriumkonzentration, Kation
K^+	Kaliumkonzentration, Kation
Cl^-	Chlorkonzentration, Anion
ρ	Pearson-Korrelationskoeffizient
cov	Kovarianzmatrix
σ	Standardabweichung
σ^2	Varianz
μ	Erwartungswert oder Mittelwert
t	Zeit
\mathbf{s}	Signal bzw. Vektor
$[\cdot]$	diskreter Wert
$\cdots]$	kontinuierlicher Wert
\mathbb{N}	Raum der natürlichen Zahlen
Δ	Delta Operator
$\frac{\delta^2}{\delta t^2}$	zweite, partielle Ableitung nach der Zeit
Ψ	Wellenfunktion
\mathbf{k}	Wellenvektor

\mathbf{r}	Ortsvektor
ω	Kreisfrequenz in Hz
\mathbb{R}	dreidimensionaler Raum der irrationalen Zahlen
λ	Wellenlänge
c_0 bzw. c	Ausbreitungsgeschwindigkeit
$ \cdot $	Betrag eines Vektors
$f(\cdot)$	funktionelle Abhängigkeit von einer Variablen \cdot
V	Volumen
Ψ^*, Ψ^-	hin- und rücklaufende Welle
Ψ_r	resultierende Welle
d	Durchmesser oder Dämpfung
κ	Krümmung einer Kurve
r_a	Außenradius
$m(x)$	Masseverteilung entlang der Basilarmembran
$\zeta(x, t)$	transversale Bewegung der Basilarmembran, zeit- und ortsabhängig
$h(x)$	passive Bewegung der Basilarmembran, ortsabhängig
$s(x)$	Viskosität des Systems, ortsabhängig
$k(x)$	Steifigkeit bzw. Federkonstante der Basilarmembran, ortsabhängig
∇	Nablaoperator
$F_{OHC}(x, \eta(x, t))$	Kraft der Motilität der OHC
$\eta(x, t)$	Deflektion der OHC, zeit- und ortsabhängig
$F_H(x, t)$	Hydrodynamische Kraft der OHC, zeit- und ortsabhängig
δ	Abklingkonstante
\mathbf{I}	Einheitsmatrix
\mathbf{R}	Autokorrelationsmatrix

Abstract

Distorsion products of otoacoustic emissions (DPOAEs) provide information about the functionality of the outer hair cells and are therefore frequently used to objectively assess the hearing system. In particular, up to 8 kHz , emissions with frequency bands of $2f_1 - f_2$ have been shown to provide the most reliable and reproducible results. They are thus the preferred tool in solving issues concerning the objective assessment of the hearing function. However, in clinical practice, due to a low signal-to-noise ratio (SNR), standing waves and calibration problems, the frequency range is mainly limited up to 6 or 8 kHz . Although experiments demonstrated DPOAEs at frequencies up to 16 kHz , a quantitative analysis of these components is not currently used in the clinical routine.

In the current work, a novel procedure to register DPOAEs is presented, comprehensively tested and verified. Based on maximum likelihood estimation, a windowed analysis of the power density spectrum (APE) of a stochastic signal is demonstrated.

The first part of this thesis presents a comparison between the proposed APE estimator and the conventional method by using a synthetically generated test data. The test results clearly emphasize the advantage of the proposed method in comparison with the conventional procedure. The clinical part of the thesis presents the recorded DPOAEs in a frequency range up to 18 kHz (0.5 to 18 kHz in 0.5 kHz steps), from a collective of ten young subjects with stable emissions within the frequency $2f_1 - f_2$. Additionally, further stable distortion products were registered at the distortion product frequencies of $3f_1$, $3f_2$ and $f_2 - f_1$. These distortion product frequencies have not been implemented into clinical routine yet.

The clinical measurements indicated for the emission $2f_1 - f_2$ a minimum of the emissions in a range from 8 kHz to 10 kHz . When increasing the level difference between the two

stimuli from 10 *dB* to 20 *dB*, the minimum couldn't be recorded anymore. This phenomenon is likely due to the two wave packets interfering destructively or constructively. The underlying experimental model identified at least two separate emission sources influencing each other.

In order to determine the test-retest reliability, multiple measurements were recorded from a female subject for a period of 3 weeks. The obtained results were considerably better compared to the data within the literature. Finally, for individual subjects it was shown that the exposure to excessive noise induces the destruction of the outer hair cells responsible for higher frequencies than the ones responsible for speech discrimination. Through this, the proposed method provides an adequate quantification tool for the ototoxicity induced by chemotherapy in children. The multiple application options of this method are finally demonstrated using the animal model-based measurements.

Adding a graphical user interface allowing an intuitive handling by the clinicians, the proposed method has been currently established in the ENT clinic of the University Hospital in Homburg.

Zusammenfassung

Distortionprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAEs) werden zur objektiven Diagnostik der Hörfunktionen oft zur Überprüfung der äußeren Haarzellenfunktion angewandt. In der klinischen Routine zeigt sich, dass die Emission mit der Frequenzzuordnung $2f_1 - f_2$ am stabilsten ist und sich reproduzierend nachweisen lässt. Dementsprechend wird dieses Emissionssignal als Maß für die Hörfunktion herangezogen. Schlechte Signal-Rauschverhältnisse, stehende Wellen oder Kalibrierungsprobleme lassen diese Emissionen nur bis zu einem Frequenzbereich bis 8 kHz klinisch nutzen. Obwohl experimentell schon DPOAEs bis 16 kHz beim Menschen gemessen wurden, ist diese Registrierung bis dato wegen vorgenannter Probleme nicht in die klinische Routine eingeführt worden.

In dieser vorliegenden Arbeit wird eine neue Analysemöglichkeit zur Registrierung von DPOAEs vorgestellt und umfangreich getestet. Basierend auf einem Maximum-Likelihood-Estimation wird eine besondere Form der gefensterten Analyse des Leistungsdichtespektrums (APE) eines stochastischen Signals vorgestellt.

Der erste Teil der Arbeit vergleicht dabei die neue Berechnungsmethode des APE-Schätzers mit der herkömmlichen Methode. Als Grundlage hierfür werden synthetisch erzeugte Daten genutzt. Schon bei dieser Gegenüberstellung zeigt sich die Überlegenheit der neuen Berechnungsmethode. Im klinisch angewandten Teil dieser Arbeit wird die Registrierung der DPOAEs an 10 jungen Probanden bis in einen Frequenzbereich von 18 kHz (0.5 kHz bis 18 kHz in $0,5\text{ kHz}$ Schritten) durchgeführt. Bei diesen Messungen konnten stabile Emissionen mit der Frequenzzuordnung $2f_1 - f_2$ ermittelt werden. Darüber hinaus wurden noch weitere stabile Verzerrungsprodukte mit den Zuordnungen $3f_2$, $3f_1$ und $f_2 - f_1$ festgestellt, deren klinische Verwertung bis dato noch nicht etabliert wurden.

Bei diesen Kollektiv-Messungen ergaben sich oft ein Emissionsminimum im Bereich von

$8\text{ kHz} < f_2 < 10\text{ kHz}$ für die Emission $2f_1 - f_2$. Dieses Minimum verschwand, wenn der Pegelunterschied beider Stimuli von 10 dB auf 20 dB vergrößert wurde. Eine Erklärung hierfür könnte in der Überlagerung (destruktiv vs. konstruktiv) zweier Wellenpakete liegen. In der im weiteren Schwerpunkt dieser Arbeit durchgeführten Modellierung der Basilarmembranbewegung konnten mindestens zwei Quellen von Emissionen gezeigt werden, deren gegenseitiger Einfluss existiert.

Zur Bestimmung der Test–Retest Reliabilität wurden mehrere Messungen über einen Zeitraum von 3 Wochen bei einer Probandin durchgeführt. Die dabei erhaltenen Ergebnisse sind besser, als die in der Literatur beschriebenen Resultate.

Abschließend konnte noch an einzelnen Probanden mit einer Lärmanamnese gezeigt werden, dass sich erhöhter Lärm auf die Zerstörung der äußeren Haarzellen zuerst im Hochtonbereich auswirkt, bevor der Frequenzbereich der Sprache betroffen ist. Auch für das Monitoring von Kinder in der Chemotherapie scheint diese neue Methode einen guten Parameter für die Ototoxizität der Therapie zu liefern. Durchgeführte Messungen am Tiermodell runden dabei die vielseitige Anwendung dieser neuen Messmethode ab.

In Verbindung mit selbst programmierten graphischen Oberflächen hat sich die Anwendung dieser Analysemethode zwischenzeitlich in der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Homburg sehr positiv etabliert.

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Stellenwert des Hörens

Neben der visuellen Wahrnehmung besitzt die Hörfähigkeit einen hohen Stellenwert in der Sinnesphysiologie des Menschen. Schon Immanuel Kant sagte vor über 200 Jahren, dass "Nichtsehen von den Dingen trenne, Nichthören von den Menschen". Dementsprechend fokussiert sind in der heutigen Zeit Diagnostik und Therapie in der Audiologie. Je nach betroffenem anatomischen Bereich eines Hörverlustes (Gehörgang, Mittelohr, Innenohr oder Zentrale Areale des Kortexes) werden unterschiedliche Therapien durchgeführt. Liegt das Problem des Hörverlustes (HV) im Mittelohr, so ist die ins Innenohr eingekoppelte Schallenergie nicht groß genug, um einen ausreichenden Höreindruck zu vermitteln. Dieses Krankheitsbild wird ätiologisch Schallleitungsschwerhörigkeit genannt. Dem gegenüber liegt die Pathologie bei einer Schallempfindungsschwerhörigkeit im Bereich des Innenohres. Die für diesen HV verantwortlichen Haarzellen gruppieren sich dabei in äußere (OHC - vom englischen Begriff *outer hear cells* abgeleitet) und innere Haarzellen (IHC - vom eng-

lischen Begriff *inner hear cells* abgeleitet). Sind die OHCs in ihrer Funktion eingeschränkt, so kann dieser HV mittels konventionellen Hörhilfen kompensiert werden. Sind jedoch die IHCs nicht mehr funktionsfähig, so bilden sich so genannte "Tote Regionen" (*dead regions*) [75] aus, die zum Hören keinen Beitrag mehr liefern. Ganz typisch für einen solchen Krankheitsverlauf ist das Absterben der IHCs bei der altersbedingten Schwerhörigkeit (oftmals kombiniert mit einem hohen Anteil an beruflicher Lärmbelastung). Dieser Verlust der inneren Haarzellen wird auch gemäß ihrer Zuordnung sensorische Schwerhörigkeit genannt. Zuerst sind nur die IHCs im höheren Frequenzbereich (oberhalb von 10 kHz) betroffen bis dann auch Anteile vom Frequenzbereich der Sprache hiervon tangiert werden. Dieser fortschreitende Prozess wird auch als progredienter Verlauf bezeichnet. Prägen sich diese Bereiche noch weiter aus, so resultiert daraus eine an Taubheit grenzende Schwerhörigkeit oder Taubheit aus. Einzige Möglichkeit zur Therapie eines solchen HV besteht in der Implantation einer Hörhilfe, die den Hörnerv elektrisch innerviert (so genannte Cochlea Implantate [66]). Sind zentrale Verarbeitungsstörungen Ursache für den Hörverlust, so kann dies häufig nicht therapiert werden.

Zur Feststellung eines HV werden sowohl subjektive (basierend auf den Angaben des Patienten) als auch objektive (ohne die Mithilfe des Patienten) Testverfahren angewandt. Bekanntester Vertreter der subjektiven Audiometrie ist die Tonaudiometrie. Hierbei werden frequenzabhängig Töne unterschiedlicher Lautstärke dem Patienten präsentiert und der Patient reflektiert den ersten Höreindruck des Tonreizes. Das so ermittelte Audiogramm spiegelt demnach die Hörschwelle des Untersuchten wider. Werden dem Untersuchten anstelle der reinen Sinustöne Wörter oder Zahlen in verschiedenen Lautstärken dargeboten, so wird in Abhängigkeit der erkannten Stimuli und Lautstärke ein Sprachaudiogramm erstellt [65].

Obwohl das menschliche Gehör evolutionsbiologisch in der Lage ist, Töne mit Frequen-

zen von 20 Hz bis etwa 20 kHz zu hören, nutzt der Hauptsprachbereich hiervon nur die Bandbreite von ca. 250 Hz bis etwa 4 kHz [65]. Entsprechend konzentrieren sich objektive Diagnoseverfahren auf diesen Frequenzbereich [66]. Prinzipiell eignet sich hierfür die Hirnstammaudiometrie auch *Brainstem evoked response audiometry* (BERA) genannt oder die Messung der *otoakustischen Emissionen* (OAEs).

1.2 Presbyakusis

Ein in den Industrienationen wohl bekannter Krankheitsverlauf ist die Altersschwerhörigkeit, auch Presbyakusis genannt. Audiologische Untersuchungen Anfang der 60er Jahre an 541 Personen eines Naturvolkes im Südsudan [84] zeigten, dass 98% der 60 bis 70jährigen noch einen Ton von 12 kHz wahrnahmen. Im Gegensatz hierzu hörten diesen Ton nur noch 15 % der Düsseldorfer Bevölkerung in dieser Altersgruppe. Auch in der Wahrnehmung eines 6 kHz Tones befindet sich dieser Studie zufolge ein Altersunterschied von 30 Jahren gegenüber einer lärmarm lebenden Bevölkerung bzw. 45 Jahren gegenüber einer Industriebevölkerung.

Eine Screening-Studie, die an über 2000 Personen durchgeführt wurde, ergab, dass hochgerechnet mittlerweile jeder 5. Deutsche schwerhörig ist (DSB-Report Dez. 2001/Jan. 2002), mit steigender Tendenz. Ein Therapieverfahren zur Heilung einer Innenohrschwerhörigkeit gibt es derzeit noch nicht. Als Hilfsmittel erster Wahl stehen diesen Patienten, abhängig vom Grad ihrer Schwerhörigkeit, elektronische Hörhilfen zur Verfügung. Pro Patient belaufen sich, laut *Evaluation der sozialen und ökonomischen Kosten von Hörbehinderungen, Oktober 2006, Hear-it AISBL*, die jährlichen Kosten bei einer leichten Form der Schwerhörigkeit auf durchschnittlich 2.200,- EUR. Bei an Taubheit grenzender Schwerhörigkeit bzw. Taubheit reichen konventionelle Hörhilfen nicht mehr aus, und der

Patient muss mit einer implantierbaren Hörhilfe, so genanntes Cochlear Implant, versorgt werden. Ein solches Implantat wiederum verursacht Kosten von etwa 50.000,- EUR für die Implantation und die sich anschließenden Anpassungen. Nachfolgend sind laufende Kosten der Batterieversorgung und der wiederholten Einstellungen zu finanzieren.

Schon früh erkannte man, dass stetige Lärmexposition bzw. heftige Lärmexpositionen zu einer Schallempfindungsstörung führen. So berichteten zum Beispiel im Sommer 1858 die Militärärzte Drs. Rast und Hauser von einem jungen Artilleristen, der nach mehreren Artillerieabschüssen stark schwerhörig wurde, ohne dass eine erkennbare Veränderung am Gehörorgan vorlag [112]. Bis vor wenigen Jahrzehnten ging man immer noch davon aus, dass lärmbedingter Hörschaden nur eine Folge von jahre- bzw. jahrzehntelanger Lärmexposition im Berufsleben sei. Entsprechend frühzeitig wurden Verordnungen zum Schutz von Beschäftigten vor Gefährdungen durch Lärm erlassen, deren Novellierung stetig durch die Bundesregierung erfolgt [2]. Anfang der 90iger Jahre durchgeführte epidemiologische Untersuchungen an Jugendlichen, die noch keiner beruflichen Lärmbelastung ausgesetzt waren, ließen steigende Zahlen mit nachweisbaren, irreversiblen Innenohrschäden erkennen [6], [48], deren offensichtliche Ursache in einer erhöhten Lärmexposition durch Musikabspielgeräte bzw. Diskothekenbesuche lag. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine statistische Auswertung vom August 2010 [102], deren Daten in Zusammenarbeit mit dem amerikanischen *National Health and Nutrition Examination Survey* erhoben wurden. In dieser Studie wurde der durchschnittliche Hörverlust zweier Gruppen von Jugendlichen im Alter von 12 bis 19 Jahren verglichen. Die Daten der ersten Gruppe wurden in den Jahren 1988 bis 2004 an 2.928 Teilnehmern ermittelt. Die Daten der zweiten Gruppe von 1.771 Jugendlichen stammte dabei aus den Jahren 2005 bis 2006. Der Studie zu Folge stieg die Prävalenz, einen Hörverlust zu erleiden bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 19 Jahren signifikant an (von 14,9% auf 19,5%).

Klinische und experimentielle Untersuchungen zeigen, dass es durch eine Lärmbelastung vor allem zu direkten mechanischen Schäden der Haarsinneszellen kommen kann, wobei die OHCs hierfür besonders anfällig sind [9], [89]. Diese Auffälligkeit der Haarsinneszellen basiert auf der Tatsache, dass der in den äußeren Haarzellen gelegene kochleäre Verstärker und damit der Motor der aktiven Wanderwellenbewegung ausgesprochen vulnerabel gegenüber Lärmbelastung ist. Klinisch ist die gestörte Funktion des kochleären Verstärkers der äußeren Haarzellen am Verlust otoakustischer Emissionen, sowie am positiven Recruitment zu erkennen [118]. Als Folge des Verlustes der äußeren Haarzellen verlaufen die Wanderwellen im Innenohr nur mit einer geringeren Amplitude und besitzen eine flache Ausbreitung. Dies führt zur Abnahme der hohen Sensitivität und Frequenzselektivität des Innenohres, einer Absenkung der Hörschwelle und einer Verschlechterung der Sprachdiskrimination [119].

1.3 Ototoxisch induzierter Hörverlust

Über exogene und endogene Wirkmechanismen entstehen Schädigungen an den äußeren und inneren Haarzellen. Sind im endogenen Fall Krankheiten, wie Mumps, Meningitis, Grippeotitis, Fleckfieber etc. für den Hörverlust verantwortlich, so wirken exogene Noxen, wie Umwelteinflüsse (Kohlenmonoxid, Anilin, Nitrobenzol, etc.) und Medikamente (Cisplatin, Aminoglykoside, etc.) ebenfalls ototoxisch [9]. Kann man sich im Allgemeinen vor den gehörschädigenden Industriesubstanzen schützen, so ist die Einnahme von Medikamenten mit ototoxischen Nebenwirkungen oftmals alternativlos [27]. Govaerts et al. (1990) [35] hatten schon vor über 20 Jahren eine Liste mit über 200 Medikamenten aufgestellt, die potentiell ototoxisch wirken. Viele dieser Medikamente sind auch heute noch das Mittel erster Wahl bei unterschiedlichen Erkrankungen. So werden zur Tumorthherapie verschiedener Krebsarten Zystostatika der Platinderivate, wie zum Beispiel Cisplatin oder Carboplatin, eingesetzt. Da diese Therapie ihrerseits wiederum eine sehr starke immunsuppressive

Wirkung entfaltet, werden entstehende Infektionen oftmals mit Antibiotika der Aminoglykosidgruppe behandelt. Beide Medikamentengruppen, Platinderivate [97] und Aminoglykoside [113], können sich durch aktive Transportprozesse in den Haarzellen des Innenohres anreichern und dort intrazellulär über Wochen und Monate persistieren, auch wenn die Plasmakonzentrationen bereits unter die Nachweisgrenze abgefallen sind. Durch Platinderivate [63] oder Aminoglykoside [26] induzierte Hörstörungen betreffen initial den basalen Bereich der Cochlea und liegen zu Anfang noch außerhalb des Frequenzbereichs, in dem Sprache im Alltag wahrgenommen wird. In dieser Apoptosekaskade der Haarsinneszellen rangieren die OHCs vor den IHCs. Des Weiteren sterben in diesem Prozess - statistisch gesehen - von den drei Reihen der äußeren Haarzellen zuerst die beiden Reihen 1 und 3, bevor die mittlere Reihe dieser Haarzellen betroffen wird. Erst nachdem die OHCs geschädigt sind, sterben vermehrt die IHCs ab [26].

Zum Teil lassen sich diese frühen, toxischen Veränderungen in der konventionellen Audiometrie nicht abbilden, so dass andere Verfahren mit einem breiteren Frequenzspektrum vor allem im Hochtonbereich zur Ausführung kommen [59]. Insbesondere bei der Kombination haarzellenschädigender Substanzen bzw. Medikamente mit Lärm oder eingeschränkter Nierenfunktion, ist mit erhöhter Schädigung der Zellen zu rechnen [9], [26]. Der gleiche verstärkende Effekt des Hörverlustes gilt für die Kombination von Lärm und Rauchen [100].

Die bislang zur Otoprotektion bei platinhaltiger Chemotherapie eingesetzten Interventionen haben sich entweder nicht bewährt [98], interferieren möglicherweise mit der antineoplastischen Wirkung des Cisplatins [28], [97], oder die entsprechenden Substanzen müssen direkt an der Grenze zum Innenohr appliziert werden, was bei Kindern in der klinischen Routine nicht durchführbar ist. Entsprechend hoch ist die Forderung nach Messverfahren,

die den Zustand der Haarzellen objektiv im oberen Frequenzbereich $f > 10 \text{ kHz}$ beurteilen [100].

1.4 Objektive Hördiagnostik des Innenohres

Zur Feststellung von Erkrankungen des Hörorgans sind Diagnoseverfahren zur Ermittlung des Hörverlustes unabdingbar. Neben subjektiven Verfahren – wie der Ton- oder Sprachaudiometrie, werden auch objektive Messverfahren, deren Ergebnis von den Angaben des Patienten unabhängig ist, eingesetzt. Wie schon zuvor beschrieben existieren als objektive Messverfahren zum einen die Brainstem evoked response audiometry (BERA) und zum anderen die Messung der otoakustischen Emissionen (OAEs). Bei der BERA werden akustisch über Kopfhörer oder schwingungsinduziert über Knochenleitungshörer Hörereignisse ausgelöst und deren neuronale Antwort mittels Elektroden, die auf der Kopfhaut platziert sind, abgeleitet [51]. Da die Latenz zwischen Stimulus und registrierten Potentialen sehr gering ist (0 bis 20 ms) wird dieses Verfahren auch als Messung der frühen akustisch evozierte Potentialen (FAEP) bezeichnet. Darüber hinaus sind die gemessenen Potentiale so gering (im Bereich von einigen 100 nV), das zur Verbesserung des Signalrauschabstandes viele Einzelmessungen (in der Regel ca. 2000 Einzelmessungen) gemittelt werden müssen, um auswertbare Kurven zu erhalten [38]. Dementsprechend ist die Registrierung und Auswertung dieser Potentiale sehr aufwendig und zeitintensiv und verschließt sich somit im Allgemeinen zur Durchführung des Neugeborenhörscreening [18]

Dem gegenüber ist die Registrierung der otoakustischen Emission viel einfacher und schneller durchführbar. Eine Sedierung oder Narkotisierung von Säuglingen und Kleinkindern, wie es im Falle der BERA erforderlich ist, sofern kein Spontanschlaf eintritt, entfällt bei dieser Messung generell.

Das Phänomen der otoakustischen Emission, welches auf dem aktiven Verstärkungsmechanismus der OHC beruht, wurde erst mit den Pionierarbeiten von D. T. Kemp in den Jahren 1978 [56] und 1979 [13] entdeckt und stellte sich wenig später als eine der bedeutendsten Entdeckungen zur objektiven Diagnostik der Innenohrfunktion dar [57]. Dieser Erkenntnis ging die von Georg von Békésy¹ begründete Wanderwellentheorie voraus, welche die bis dahin gültige Vorstellung der Helmholtz'schen Theorie ablöste [8]. Nach Vorstellungen von Helmholtz (1863) basiert die Hörwahrnehmung auf dem gleichen Prinzip, wie die Funktionsweise eines Klaviers, dessen Saiten durch unterschiedliche Eigenschaften mit ihrer Resonanzfrequenz schwingen. So sei die Basilarmembran transversal mit diesen Saiten bespannt, deren Resonanzfrequenz für die unterschiedliche Tonwahrnehmung verantwortlich sei [111]. Von Békésy zeigte, dass nicht Resonatoren für das frequenzabhängige Hören verantwortlich sind, sondern der Aufbau des Innenohres mit seinen drei Skalen und seinen ortsabhängigen Steifigkeiten sowie die ortsabhängige Masseverteilung für die tonotrope Abbildung einer Frequenz auf der Basilarmembran ursächlich ist. Mit dieser Theorie konnte zwar das frequenzselektive Verhalten der Wanderwellen im Innenohr erklärt werden, jedoch nicht der enorme Dynamikbereich des Hörens, welcher von $20 \mu Pa$ bis $20 Pa$ - dies entspricht $120 dB$ - reicht. Dieser, für diese Dynamik verantwortliche Verstärkungsmechanismus, beruht auf den Eigenschaften der äußeren Haarzellen, schon kleinste Bewegungen der Basilarmembran massiv oszillierend zu verstärken (auch kochleärer Verstärkungsmechanismus genannt).

Bei der Registrierung von otoakustischen Emissionen lassen sich prinzipiell zwei Hauptgruppen unterscheiden: spontane und evozierte Emissionen. Gemessen werden diese Emissionen, die als akustische Schallwellen in den Gehörgang retrograd appliziert werden, über ein empfindliches Mikrofon. Zusammen mit den Schallwandlern ist dieses Mikrofon in eine Ohrsonde integriert, die mittels eines Kunststoffstopfens den Gehörgang während der Messung luftdicht verschließt. Folgt die spontane Emission keinem speziellen Muster, so

¹Georg von Békésy wurde für seine Forschungsarbeiten zum Themengebiet des Innenohres 1963 mit dem Nobelpreis in der Kategorie Medizin ausgezeichnet.

können evozierte Bewegungen der äußeren Haarzellen klar und deutlich in Abhängigkeit des Stimulusreizes detektiert und klassifiziert werden. In der klinischen Routine werden diese OAEs in den Bereichen transient evozierter OAEs (TEOAEs, [56]) von denen der Distortionsprodukt ausgelösten OAEs (DPOAE, [13]) unterschieden. Neben diesen beiden Arten werden noch vereinzelt stimulusfrequente OAEs (SFOAE) gemessen [103]. Da sich deren Reproduzierbarkeit jedoch nur im unteren Frequenzbereich ($< 2 \text{ kHz}$) gegenüber den anderen Verfahren verbessert darstellen lässt, ist deren Verwendung dementsprechend gering [24]. Im Gegensatz zu den gemittelten, klicktonausgelösten TEOAEs und den reintonevozierten SFOAEs werden DPOAEs über zwei Primärtöne mit den Frequenzen f_1 und f_2 sowie dem Verhältnis $f_2/f_1 \approx 1.2$ und einem Schalldruckpegel von $P = 50$ bis 70 dB/SPL ausgelöst [57], [93]. Durch den nichtlinearen Verstärkungsmechanismus der OHCs entstehen bei der gleichzeitigen Stimulierung mit unterschiedlichen Primärtönen entsprechende Verzerrungsanteile in den Wanderwellen des Innenohres. Unter Anwendung von Additionstheoremen können beim kubischen Ansatz zur Modellierung $(f_2 + f_1)^3$ der cochleären Verstärkung die Intermodulationsprodukte der Frequenzzuordnungen $nf_2 \pm mf_1$; $n, m \in \mathbb{N}$ separiert werden. Neben dieser hohen Anzahl von emittierten Distortionsprodukten nutzen jedoch klinische DPOAE-Diagnosegeräte zur Analyse nur die Frequenzkomponente $2f_1 - f_2$. Stehende Wellenausbreitungen im Gehörgang und die Lage ihrer Knotenpunkte [105] sowie der schlechte Signal-Rausch-Abstand (SNR-Abstand) erschweren [46] die Registrierung der emissionsausgelösten Schalldruckwellen für Frequenzen mit $f_2 > 8 \text{ kHz}$. Entsprechend nutzen aktuelle klinische DPOAE-Diagnosegeräte nur die Frequenzen $f_2 = 1; 1,4; 2; 2,8; 4$ und 6 kHz zur Abschätzung der hieraus entstehenden OAEs (kommerzielles Gerät: *Echoport ILO292*, *Otodynamics*, *Hatfield, UK*).

Kapitel 2

Grundlagen

Gelangen Schallwellen in das Ohr so entsteht im physiologischen Fall ein Höreindruck. Um diese Empfindung jedoch wahrzunehmen, bedarf es einer Vielzahl von anatomischen, biochemischen und physikalischen Prozessen. Bis aus den am Ohr eintreffenden Schallwellen (akustischer Reiz) in den Haarzellen Stromimpulse werden, durchlaufen die akustischen Reize mehrere, unterschiedliche Stationen. Dabei führen schon kleinste Bewegungen der Basilarmembran - wenig oberhalb der thermischen Molekularbewegung - zu Hörereignissen [46]. Entsprechend wird das Hören auch als wichtigstes Kommunikationsmittel bezeichnet [99].

Zur Vertiefung werden in diesem Abschnitt übersichtsartig die Grundlagen der Anatomie, der Biochemie und der Physik des Hörens beschrieben.

2.1 Grundlagen der Anatomie

Bevor wir überhaupt einen Ton als solchen registrieren, durchlaufen die Schallwellen drei grundlegende Ohrbereiche, bis sie im auditorischen Kortex wahrgenommen werden können. Diese drei Bereiche **äußeres Ohr**, **Mittelohr** und **Innenohr** sind in der Abb. 2.1 dargestellt.

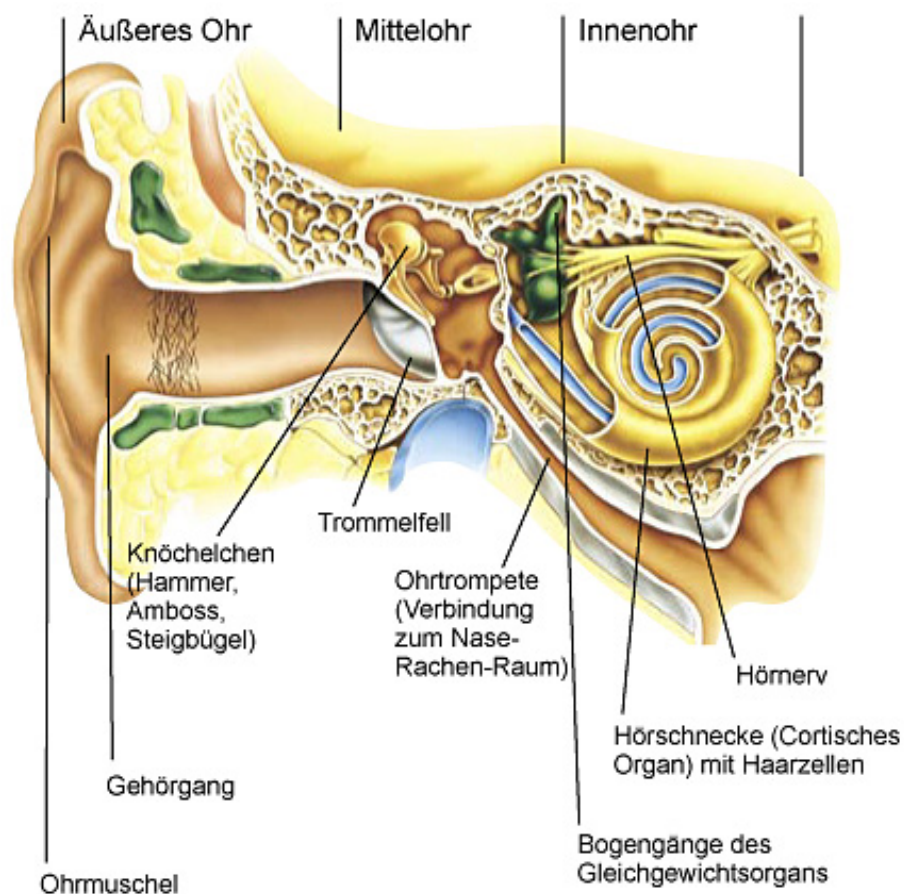


Abbildung 2.1: Aufbau des menschlichen Ohres mit den dargestellten Bereichen äußeres Ohr, Mittelohr und Innenohr [99].

Äußeres Ohr

Das äußere Ohr besteht im Wesentlichen aus den Teilen der Ohrmuschel und einem trichterförmigen Gehörgang (Abb. 2.1). Zusammen mit Kopf, Schultern und Oberkörper beeinflusst die Ohrmuschel das Schallfeld und begünstigt dabei das richtungsabhängige Hö-

ren [62], [66]. Der Gehörgang mit einer durchschnittlichen Länge von 25 mm und einem Durchmesser von ca. 7 mm ist dabei mehrfach gekrümmt und besteht aus einem äußeren knorpelartigen und inneren knöchernen Anteil. Dieser Kanal besitzt dabei eine richtungsunabhängige Resonanzfrequenz von 3,53 kHz und bildet dabei einen $\lambda/4$ -Resonator. Der dadurch entstehende Schalldruckpegelgewinn beträgt ca. 7 dB, nähere Details siehe Kap. 2.4. Ohrmuschel und Gehörgang bestehen aus einem elastischem Knorpel, welcher von der Gesichtshaut faltenfrei überzogen wird [68].

Mittelohr

Der Übergang zwischen dem äußeren Ohr und dem Mittelohr wird über das Trommelfell, wie in Abb. 2.1 gezeigt, definiert. Zwischen dem Trommelfell und dem ovalen Fenster der Cochlea befinden sich drei Gehörknöchelchen (Hammer, Ambos und Steigbügel), die die Bewegungen des Trommelfells auf das ovale Fenster übertragen und so die Perilymphe in der Scala vestibuli frequenzsynchron anregen. Physikalisch betrachtet dienen diese Gehörknöchelchen und ihre Gelenkelemente der Impedanzanpassung zwischen der Schallwelle in der Luft und der Wanderwelle in der Perilymphe. Diese Anordnung ermöglicht es, dass etwa 60 % der auf das Trommelfell einwirkende Schallenergie in das Innenohr übertragen werden kann – ohne diese Anpassung sind es nur etwa 2 % [99]. Weiterhin verstärkt das Flächenverhältnis zwischen Trommelfell und ovalem Fenster die Kraftamplitude um 24 dB bzw. unter Berücksichtigung der Hebelwirkung dieser Knöchelchen resultiert eine Gesamtverstärkung von etwa 26 dB (17faches Flächenverhältnis und 1,3fache Hebelwirkung) [99].

Innenohr

Das Innenohr teilt sich in den Vestibularapparat, welcher das Endorgan des Gleichgewichtssystems darstellt und in die Cochlea, die für die Hörwahrnehmung zuständig ist, auf. Anatomisch gleicht die Cochlea einem Schneckenhaus mit 2,5 Windungen und hat aufgerollt eine schlauchartige Form mit einer Länge von ca. 35 mm. Dieser schlauchartige

Komplex ist dabei wiederum segmentförmig in drei Skalen mit unterschiedlich zusammengesetzten Flüssigkeiten aufgeteilt. Sind die Skalen vestibuli und tympani mit Perilymphe

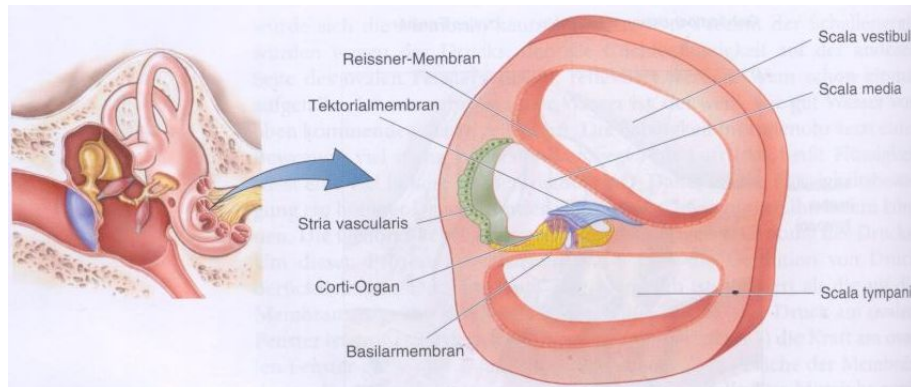


Abbildung 2.2: Profilschnitt quer zur aufgerollten Cochlea mit deutlicher Darstellung der drei Skalen, Scala vestibuli, Scala media und Scala tympani, entnommen aus [7].

(hohe Na^+ und niedrige K^+ Ionenkonzentration) gefüllt, so beinhaltet die Scala media die Endolymphe mit einer inversen Ionenkonzentration gegenüber der Perilymphe (hohe K^+ und niedrige Na^+ Konzentrationen). Dieses Ungleichgewicht besitzt eine besondere Bedeutung und ist wesentlich an der Transduktion der Wanderwelle und für den aktiven Verstärkungsmechanismus der Cochlea verantwortlich, siehe Kap. 2.2 und Abb. 2.5. Im Bereich des Helikotrema sind die mit Perilymphe gefüllten Kanäle miteinander verbunden und enden im Grenzbereich zum Mittelohr mit dem Foramen ovale bzw. Foramen rotundum (Abb. 2.3). Die Scala media befindet sich flüssigkeitsisoliert zwischen den mit Perilymphe gefüllten Kanälen. Die Reissnermembran¹ trennt die Skalen vestibuli und media. Im unteren Bereich dieser Skalenanordnung ist die Basilarmembran (Abb. 2.2). Eine weitere Membran, die Tektorialmembran, befindet sich als Abgrenzung zwischen dem Corti-Organ und der Scala media. Das Corti-Organ mit den Haar- und Stützzellen verstärkt und transformiert die mechanischen Bewegungen der Basilarmembran in elektrisch kodierte Impulse. Dieser Vorgang wird auch mechanoelektrische Transduktion genannt. Wie in Abb. 2.2 dargestellt, lokalisiert sich das Corti-Organ zwischen der Basilar- und der Tektorialmembran und wird

¹Benannt nach ihrem Entdecker, dem Mediziner und Anatom Ernst Reissner (1824* 1878⁺).

somit oberseitig von der Endolymphe und unterseitig von der Perilymphe umgeben. Die Stützzellen, die die Hörsinneszellen (innere- und äußere Haarzellen) tragen, sitzen auf der Basilarmembran. Die am oberen Ende der Haarzellen befindlichen Sinneshärchen bzw. Stereozilien ragen aufwärts zur Tektorialmembran, wobei aber nur die Stereozilien der OHCs in dieser Membran verankert sind [99], siehe Abb. 2.4. Auf der Basilarmembran befinden sich außen drei Reihen OHCs und innen nur eine Reihe IHCs. Dementsprechend beträgt das zahlenmäßige Verhältnis dieser Sinneszellen etwa 1 zu 3 bzw. in absoluten Zahlen ca. 3.500 IHCs zu ca. 12.000 OHCs [93] (Iurato 1961 gab hierzu ein Verhältnis 0,9:3 [49] an). Überspannt werden diese beiden Haarzelltypen von einer überwiegend aus Kollagen Typ II bestehenden gelatinösen Masse. Der Zwischenraum der Stereozilien und der unterseitigen Tektorialmembran ist mit Endolymphe ausgefüllt. Durch diesen streng getrennten Aufbau ist eine Vermischung der Peri- und Endolymphe normalerweise nicht möglich. Der Austausch von Ionen erfolgt überwiegend durch Ionenkanäle in den Zellmembranen [53].

2.2 Grundlagen der Mikromechanik des Innenohres

Treffen akustische Schallwellen auf das Trommelfell, so fängt dieses mit der Frequenz der Welle an zu schwingen und die Bewegungen werden über die Gehörknöchelchen auf das ovale Fenster der Scala vestibuli übertragen, wie es der Pfeil in der Abb. 2.3 darstellt. Durch die Bewegungen der Stapesplatte am ovalen Fenster werden frequenzsynchrone Wanderwellen in der Perilymphe ausgelöst. Als Flüssigkeit besitzt dieses Medium – im Gegensatz zur Luft – eine Inkompressibilität, was dazu führt, dass Bewegungen an der ovalen Fenstermembran der Scala vestibuli sich invers auf die Bewegungen an der runden Fenstermembran der Scala tympani abbilden. Dieser auslösende Druck auf das runde Fenster wird dabei von einer radialen Verschiebung der cochleären Trennwand erzeugt. So führen ständige Auf- und Abbewegungen an der Stapesplatte zu gleichgearteten Scherbewegungen der cochleären

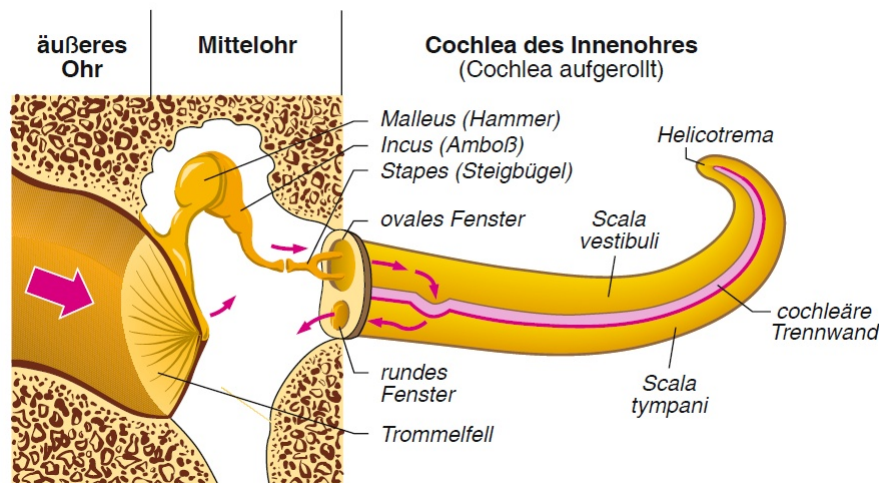


Abbildung 2.3: Längsschnitt der aufgerollten Cochlea mit Darstellung der Wellenausbreitung als roter Pfeil, beginnend im Äußeren Ohr und endend im Innenohr, entnommen aus [99].

Trennwand. Durch diese Anordnung der anatomischen Strukturen wird gewährleistet, dass etwa 60 % der Schallenergie in der Luft in die Scala vestibuli übertragen werden kann. Ohne diese Komponenten beträgt die Einkopplung nur ca 2 % [99]. Physikalisch bedeutet dies, dass der Wellenwiderstand der Luft mit ihrer geringen Impedanz an die hohe Impedanz der Perilymphe über die anatomischen Strukturen angepasst wird.

So erkennt man in Abb. 2.2 bzw. Abb. 2.5, dass das Cortiorgan einerseits und die Tektorialmembran andererseits unabhängig voneinander am knöchernen Gerüst des Mediolus verankert sind. Relativbewegungen zwischen der Tektorialmembran und dem Corti-Organ während der Einkopplung von Schallwellen in die Perilymphe entstehen durch die feste Verbindung von Tektorial- und Basilarmembran. Zuständig hierfür sind die Stereozilien oder Sinneshäärchen der OHCs, siehe Abb. 2.5, deren Enden in der Tektorialmembran verankert sind. Somit führen Auf- und Abwärtsbewegungen der kochleären Trennwand zu Abscherungen der Stereozilien der OHC, die hierdurch deflektiert werden. So befinden sich durchschnittlich auf den oberen Enden der Haarzellen (IHCs und OHCs) ca. 60 reihenartig angeordnete Sinneshäärchen, deren Längenabmessung nach innen abnimmt. Darüber hinaus sind diese unterschiedlich langen Stereozilien noch über Spitzenverbindungen oder



Abbildung 2.4: Schematische Darstellung des Deflektionsmechanismus der Stereozilien der OHCs, unterteilt in Aufwärts- und Abwärtsbewegung der Lymphe, entnommen aus [99].

tipp links miteinander verbunden [53]. Im Gegensatz zu den OHC sind die Stereozilien der IHCs nicht mit der Tektorialmembran verbunden, siehe Abb. 2.4. Durch diese fehlende Verankerung vermutet man, dass die Deflektion der Sinneshärchen der IHCs über die Endolymphe hydrodynamisch gekoppelt erfolgt [99]. Daraus resultiert, dass die Bewegungen dieser Härchen strömungsgebunden über die Viskosität der Endolymphe mitgenommen werden können. Ihre Deflektion ist dabei für die Signaltransduktion sehr wichtig und leitet diesen Prozess ein. Zur Erzeugung von elektrischen Signalen sind die unterschiedlichen Ionenkonzentrationen in den Scalen der Cochlea und den Haarzellen von besonderer Bedeutung.

In Abb. 2.5 ist dieser Sachverhalt schematisch dargestellt. Sowohl die Scala vestibuli als auch die Scala tympani haben eine hohe Na^+ - und eine geringe K^+ Ionenkonzentration. Nach der Nerntzschen Gleichung ergibt sich dabei ein Potential von 0 mV . Demgegenüber steht eine hohe K^+ (ca. 140 mmol/l) und eine geringe Na^+ Ionenkonzentration in der Scala media mit einem Potential von 85 mV [83]. Dieses zwischen den Scalen befindliche Ruhemembranpotential der äußeren Haarzellen hat dabei einen Wert von -70 mV [15] bzw. bei den inneren Haarzellen von -40 mV [95]. Somit ergibt sich rechnerisch eine Potentialdifferenz von 155 mV bzw. 125 mV zwischen den Ionenkonzentrationen in der Scala media und dem intrazellulären Raum der Zelle.

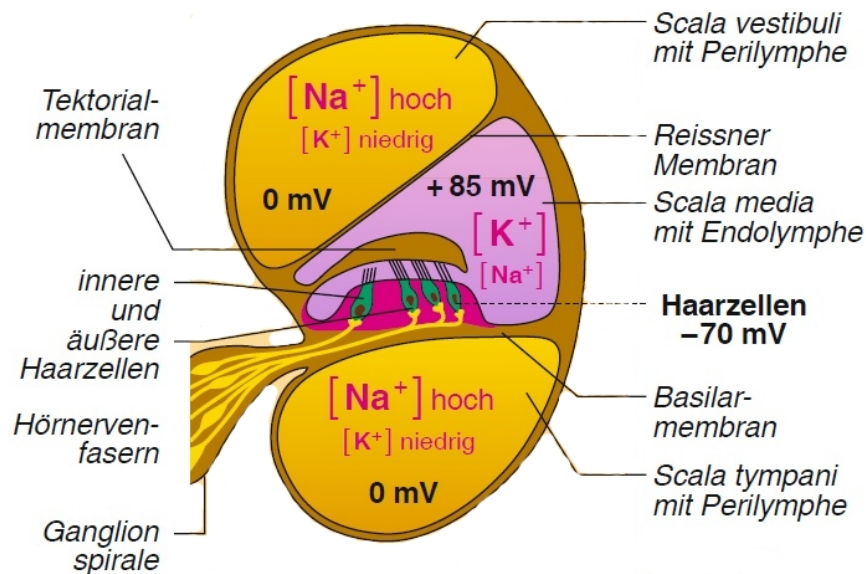


Abbildung 2.5: Schematisch dargestellter Querschnitt durch die Cochlea mit farbig hervorgehobener Skalenpolarität und Darstellung des Corti-Organ, entnommen aus [99].

Werden Stereozilien der OHCs oder der IHCs in Richtung des längsten Stereoziliums deflektiert, löst dies die Öffnung von Ionenkanälen am oberen Ende der Haarzellen aus, welche in die Endolymphe hineinragen. Bewegungen in entgegengesetzter Richtung schließen die Kanäle wieder. Diese Relativbewegungen der Stereozilien in der Größenordnung von $\pm 200 \text{ nm}$ steuern somit das Öffnen und Schließen der spannungsgesteuerten K^+ -Kanäle und den damit verbundenen Einstrom von Ionen (Abb. 2.7C).

Bewegen sich die Stereozilien in negative Richtung (im Bereich von 0 nm bis -200 nm) so stellt sich ein intrazelluläres Potential von etwa -54 mV bis -60 mV ein. Bewegungen in Richtung des längsten Stereozilium (0 nm bis $+200 \text{ nm}$) lassen dieses Potential der Zelle sprunghaft über den Einstrom von positiven Ionen auf -40 mV ansteigen [53]. Parallel zu diesem positiven Anstieg des Potentials elongieren die OHCs. Ob bei diesem Prozess nur die Kanäle an der Spitze der Stereozilien beteiligt sind, oder ob noch basale Zilienkanäle bei diesem Prozess mitarbeiten, ist derzeit nicht genau bekannt, [99]. Haben sich in Folge dieser

Bewegung die Kanäle geöffnet, so strömen positive Ionen (Kationen) aus der Endolymphe ins Innere der Haarzellen. Aufgrund des großen Potentialgradienten (OHC $\Delta\phi = 155 \text{ mV}$ bzw. IHC $\Delta\phi = 125 \text{ mV}$) strömen Kaliumionen in das Zytoplasma der Haarzelle ein und positivieren das Membranpotential. Dadurch depolarisiert die Zelle und löst dabei ein Sensorpotential in sich aus. Bewegungen in entgegengesetzter Richtung verschließen diese Kanäle wieder und der Einstrom von K^+ -Ionen wird gehemmt (Inhibition). Über spezifische $KCNQ_4$ -Kaliumkanäle in der Zellmembran strömt das zuvor in das Zytoplasma angereicherte Kalium wieder nach Außen in die Perilymphe. Entgegen dieser Strömung bewegen sich über Chloridkanäle in geringerem Umfang Cl^- -Ionen von der Perilymphe ins Zytoplasma. Auf- und Abbewegungen der Zilienbündel führen somit zu einer Depolarisation und Repolarisation der Haarzellen mit kurzzeitiger Negativierung der Endolymphe bzw. Positivierung der Perilymphe [118]. Durch die Spitzenfadenverbindung, oder tipp link der Stereozilien untereinander, werden diese Abläufe immer bündelweise durchgeführt [53]. Das endolymphatische Potential und die hohe K^+ -Ionenkonzentration der Endolymphe werden durch die Stria vascularis erzeugt und aufrechterhalten [96].

Durch das Sensorpotential in den inneren Haarzellen werden afferente Transmitter, vornehmlich Glutamat freigesetzt. Dieser Botenstoff erreicht nach Diffusion durch den synaptischen Spalt die entsprechenden Rezeptoren in der Zellmembran der afferenten Hörnervzellen und lösen in ihnen ein Aktionspotential aus. Da sich etwa 90 % der afferenten Synapsen des Hörnervs an den basalen Enden der IHCs befinden, sind diese für die Übertragung des transduzierten Signals im Wesentlichen verantwortlich. Dabei läuft dieser Vorgang hochsynchron mit den Auf- und Abbewegungen der Stereozilien ab. Dem Gegenüber besitzt die Ausschüttung des Botenstoffes Glutamat der IHC eine maximale Frequenz von ca. 3 kHz [90] bzw. ca. 5 kHz [53], [99]. Bis zu dieser Frequenz kann das Rezeptorpotential, welches sich bei den IHCs bei harmonischer Bewegung ihrer Stereozilien ausbildet, folgen.

Bei Tönen oberhalb dieser Grenze wird das Rezeptorpotential nur über einen konstanten Gleichspannungsanteil definiert [?].

Wie schon zuvor erklärt, führen Auf- und Abbewegungen der Basilarmembran zu der Anteretroflektion der Stereozilienbündeln. Da jedoch nur Scherbewegungen der Zilienbündel in Vorwärtsrichtung Haarzellen depolarisieren, werden nur Halbwellen der Wanderwellen transduziert, was einer Gleichrichtung des Signals entspricht. Für Frequenzwahrnehmungen oberhalb von 3 kHz bzw. 5 kHz spielen dabei andere Mechanismen eine wesentliche Rolle [90]. Hier vermutet man, dass dies nur über die tonotrope Abbildung der charakteristischen Frequenz (CF) an der Basilarmembran (BM) erfolgt. Weiterhin besitzen die Fasern des Hörnerv frequenzabhängige Übertragungsfunktionen, so genannte Tuningkurven [90].

Im Gegensatz zu den IHCs elongieren (Depolarisation) und kontrahieren (Hyperpolarisation) OHCs die Länge ihres Zellkörpers. Infolge des Ioneneinstroms in das Cytoplasma der OHC depolarisiert die Zelle. Dieser Potentialänderung wiederum steht eine Längenänderung von etwa 4 – 5% ihrer Abmaße gegenüber [5]. Dieser Sachverhalt ist deutlich in Abb. 2.6 zu sehen. Links ist die Länge einer isolierten und hyperpolarisierten OHC mit normaler Zellkörperlänge und rechts im elongierten Zustand dargestellt. Für diese motilen Eigenschaften der OHCs ist aller Voraussicht nach das Protein Prestin verantwortlich [121].

Im Ruhezustand sind dabei etwa 15 % der K^+ - Ionenkanäle geöffnet. Der Öffnungsdurchmesser eines solchen Kanals beträgt dabei etwa $0,7\text{ nm}$ [5]. Kleinste Bewegungen der Zilienbündel in der Größenordnung von 100 nm bewirken schon eine 90%ige Öffnung dieser Ionenkanäle [53]. Möglich wird dieses Verhalten durch eine sigmoidale Kennlinie dieser Haarzellen (siehe Teilbild C in Abb. 2.7). Dieses sensible und stark nichtlineare Verhalten der Haarzellen, verbunden mit der motilen Eigenschaft, machen die OHCs zu einem wichtigen Baustein des Hörens. Unter Berücksichtigung des Verstärkungsmechanismus im

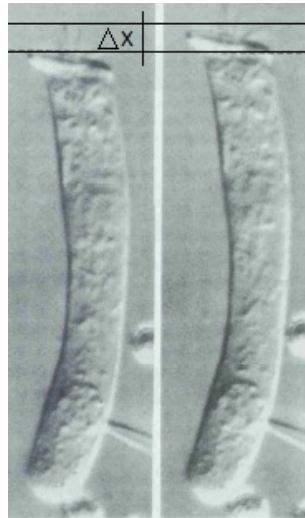


Abbildung 2.6: Darstellung zweier isolierter OHCs. Links wird die OHC während der Hyperpolarisations- und rechtsseitig während der Depolarisationsphase des Zellkörpers gezeigt. Deutlich erkennt man, dass die Zelle zwischen diesen Zuständen eine Längenänderung von etwa 4 – 5% ihrer Gesamtlänge ausführt (als Δx dargestellt), entnommen aus [53].

Mittelohr (Flächenverhältnis Trommelfell/ovales Fenster und Hebelwirkung der Gehörknöchelchen) mit einer Verstärkung von ca. 1:22 ergibt dies Bewegungsgrößen am Trommelfell im Bereich von ein paar nm (entspricht $10^{-9} m$), die ein wahrnehmbares Schallereignis liefern. Dieser Wert entspricht etwa dem 10fachen des Durchmessers eines Sauerstoffmoleküls ($\varnothing \approx 0,3 nm$ bei $273^\circ K$ und kugelförmiger Annahme)². In der gleichen Größenordnung befindet sich auch die thermische Bewegung von Molekülen bzw. Atomen bei Raumtemperatur (Brown'sche Molekularbewegung).

Im Gegensatz zu der maximalen Ausschüttungsfrequenz von Botenstoffen der IHC liegt die Motilitätsrate der OHC, d.h. bis zu welcher Frequenz die OHC ihre Länge noch synchron zur Bewegung des Stereozillienbündels ändern können, bei maximal $50 kHz$ [31].

²Kann auf Basis der Van-der-Waals'schen Zustandgleichung ermittelt werden.

2.3 Otoakustische Emission

Unter otoakustischer Emission versteht man die Registrierung von akustischer Schallenergie, welche im Innenohr erzeugt wird und über ein empfindliches Mikrophon im Gehörgang gemessen werden kann [56]. Obwohl schon Rhode (1971) [92], Kohllöffel (1972) [61] bzw. Wilson and Johnstone (1975) [115] feststellten, dass sich die Bewegungen der Basilarmembran bei moderaten und hohen Stimuluspegeln am Tiermodell zwischen lebenden und totem Zustand erheblich unterscheiden, konnten sie den ursächlichen Mechanismus hierzu nicht erklären. Erst die Arbeiten von Kemp 1978 [56] und 1979 [13] zeigten, dass hierfür aktive und nichtlineare Verstärkungsmechanismen im Innenohr verantwortlich sind. Diagnostisch nutzbar sind alleinig die evozierten OAEs, deren registrierte Signalverläufe entsprechend analysiert werden können. TEOAEs werden dabei über einen elektrisch erzeugten Klickreiz mit einer Breite von $100 \mu s$ mittels Miniaturlautsprecher appliziert. Zur Vermeidung von linearen Einschwingvorgängen werden 4 solcher Klickreize unmittelbar hintereinander mit den Amplitudenfolgen $+1/3$, $+1/3$, $+1/3$ und -1 kombiniert. Die Überlagerung dieser linearen Einschwingvorgänge ergibt sich demnach zu null. Des Weiteren werden zur Verringerung von elektrischen Artefakten diese Stimuluspakete alternierend dargeboten [46], durch deren Addition sich anschließend diese Artefakte ebenfalls auslöschten. Die Analyse dieser Emissionen, die zeitversetzt zum Stimulus in einem Zeitfenster von 3 bis 20 ms (Messgerät ILO 288 bzw. ILO 292, Otodynamics, Hatfield, UK) erfolgt, basiert auf dem Vergleich von zwei gemittelten Signalverläufen s_1 , s_2 . Mathematisch lässt sich dieser Vergleich über die Korrelationstechnik beschreiben, deren Beziehung sich wie folgt definieren lässt

$$\rho_{s_1, s_2} = \frac{cov(s_1, s_2)}{\sigma_{s_1} \sigma_{s_2}}. \quad (2.1)$$

Nach Umformung der Covarianz in Gl. 2.1 ergibt sich der Pearson–Korrelationskoeffizient über N samples wie folgt

$$\rho_{s_1, s_2} = \frac{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (s_1(i) - \overline{s_1})(s_2(i) - \overline{s_2})}{\sigma_{s_1} \sigma_{s_2}}. \quad (2.2)$$

Dieser Pearson–Korrelationskoeffizient ρ_{s_1, s_2} nimmt dabei einen Wert von -1 für alle Linearkombinationen mit $s_1 = -s_2$ und $+1$ für alle Linearkombinationen mit $s_1 = s_2$ an. Werte dazwischen geben Ausdruck über die lineare Abhängigkeit der Signale s_1 und s_2 , wobei bei einem Wert von 0 diese linear unabhängig sind. Ab einem Wert von $\rho_{s_1, s_2} > 0,6$ und einem Signal-Rauschabstand $SNR > 6 \text{ dB}$ gilt per Definition im Messgerät eine OAE als nachgewiesen [46]. In der klinischen Praxis liegen üblicherweise die Werte von ρ_{s_1, s_2} im Bereich von $0,8$ bis $0,95$. Durch die einfache Handhabung der Messung mit sehr guter Sensitivität und Spezifität ist diese Diagnosetechnik auch Methode der ersten Wahl beim Neugeborenscreening [19]. Basierend auf dem Gesetz der akustischen Unschärfe ($\Delta t \Delta f \geq \frac{1}{2}$ [58]) besitzt der Clickstimulus (Impulsanregung) eine Bandbreite von rechnerisch 5 kHz , d.h. mit dieser Methode kann über die Hörfunktion nur bis in den Frequenzbereich von 4 kHz eine gesicherte Aussage getroffen werden. Liegen Hörverluste in diesem Frequenzbereich von 20 bis 30 dB/HL vor, so ist der Nachweis der OAE nur bedingt durchführbar [46], [66], bzw. fällt der Test negativ aus. Da die Energie eines Signals vom Quadrat der Amplitude abhängt, ist die gemessene Amplitude der TEOAEs ein wichtiges Maß für eine Verschlechterung der Hörleistung, vor allem während einer ototoxischen Chemotherapie oder einer persistierenden Lärmbelastung [45].

Im Gegensatz zu den genannten poststimulatorischen OAEs erfolgt die Messdatenerfassung der perstimulatorischen OAEs (SFOAE bzw. DPOAE) während der Stimulation. Wird bei der Messung von SFOAEs mit einem einzelnen Reinton die Basilarmembran in Schwingung versetzt, so werden bei der Messung von DPOAEs immer zwei unterschiedliche Töne

(Stimuli) verwendet. Durch den aktiven Verstärkungsmechanismus der OHCs werden im Falle der SFOAEs zum Stimulus abweichende Pegel registriert. Dies bedeutet, dass die gemessene Signalenergie in der Frequenz der Anregung eine Überlagerung der Energieanteile aus Stimulus und OAE darstellt. Ausgehend von monotonalen Reizungen, die keine OAE auslösen, werden durch Erhöhung der Pegel neben dem Stimulusreiz auch die stimulusfrequenten Anteile der OAE gemessen. Da die Kennlinie des verwendeten Mikrophons bekannt ist und die Messeinrichtung zuvor kalibriert wurde, ist eine Separierung der Anteile möglich und dadurch eine Abschätzung der Emissionsamplitude gewährleistet. Auch bei dieser Anregung werden durch die nichtlineare Kennlinie des Verstärkungsmechanismus ebenfalls harmonische Obertöne zum Grundton der Stimulusfrequenz erzeugt ($n \cdot f$, $n \in \mathbb{N}$) [103].

Bei der Stimulierung des Innenohrs mit zwei frequenzunterschiedlichen Tönen werden gleichermaßen durch den nichtlinearen, sigmoidalen Verstärkungsmechanismus der OHCs Verzerrungsprodukte höherer Ordnung ausgelöst. Die dabei verwendeten akustischen Primärtöne f_1 und f_2 lösen in der Perilymphe der Scala vestibuli frequenzsynchrone Wanderwellen aus [8], welche an den zugeordneten Stellen der cochleären Trennwand Relativbewegungen bedingen. Diese Bewegungen führen dann im Weiteren zu der zuvor beschriebenen Motilität der OHCs. Im Überlappungsbereich dieser Töne (wave-fixed) entstehen dann in der Nähe von f_2 am Punkt der größten Überlappung [109] harmonische Verzerrungsprodukte, die als roter Bereich in Abb. 2.7 dargestellt sind. Diese harmonischen Wellen teilen sich anschließend in basale und apikale Anteile auf (siehe Abb. 2.7A). Der basale Anteil wird retrograd zum ovalen Fenster weitergeleitet, wo er als Schalldruckwelle im Gehörgang registriert werden kann. Der apikale Anteil regt im weiteren Verlauf an den Orten der CF (place-fixed) der Basilarmembran (blaue Darstellung in Abb. 2.7) die Motilität der dort befindlichen OHCs an. Die hieraus entstehende Welle interferiert mit dem basalen Anteil und wird im Wesentlichen für die spektrale Feinstruktur der gemessenen Emission verantwortlich gemacht [60], [103], [109], [117].

Kleinste Auslenkungen der Stereozilien im Bereich von 100 nm lösen eine intrazelluläre Potentialdifferenz von etwa 20 mV aus (siehe Teilbild 2.7C). Parallel zu dieser Potentialänderung elongieren die OHCs. Oberhalb der Bewegungsänderungen von $+200\text{ nm}$ ist das intrazelluläre Potential mit etwa -40 mV konstant und eine Längenänderung der OHCs findet nicht mehr statt [53]. Dies ist auch der Grund dafür, dass die OHCs nur bei kleinen Schwingungen der Basilarmembran einen verstärkenden Charakter haben. Fehlt diese Aktivität der OHCs so werden Schallereignisse erst oberhalb einer Schwelle von etwa 50 dB/HL wahrgenommen und eine weitere Erhöhung des Schalldruckpegels führt schnell zu einem unangenehmen Lautheitsgefühl, der so genannten Hyperakusis, bei den Patienten [66].

Wird das Ohr mit zwei unterschiedlichen Tönen beschallt (wie in Abb. 2.7A schematisch beschrieben), so hat typischer Weise das vom Mikrophon aufgenommene Signal einen spektralen Verlauf, wie es schematisch im Teilbild 2.7B dargestellt wird. Neben den Primärtönen f_1 und f_2 (mit $f_2 > f_1$ und $f_2/f_1 \approx 1,2$) beinhaltet die Abbildung noch die Verzerrungsprodukten $2f_1 - f_2$ und $f_2 - f_1$. Diese Verzerrungssignale superponieren aus mindestens zwei verschiedenen Quellen otoakustischer Emissionen, die in Teilbild 2.7A mittels blauer (place-fixed) und roter gepunkteter Linie (wave-fixed) dargestellt sind. Beide Signalanteile interferieren entsprechend zu einer resultierenden Welle. Wichtig hierbei ist die Kenntnis, dass ohne die Quelle der Emission im Überlappungsbereich der Primärtöne f_1 und f_2 (roter Bereich) keine weiteren Emissionen erzeugt werden können (blauer Bereich). Wie nachfolgend in Kap. 2.4 näher beschrieben, unterliegt der Energietransport akustischer Signale dem physikalischen Phänomen der Wellenausbreitung. Da Sinustöne oberhalb von 10 kHz (siehe Gl. 2.4 bzw. Gl. 2.5) Wellenlängen besitzen, deren Größenordnungen in der Dimension des menschlichen Ohres liegen (siehe Abb. 2.8) können sich stehende Wellen ausbilden, die darüber hinaus durch Reflexionen verstärkt oder geschwächt werden können.

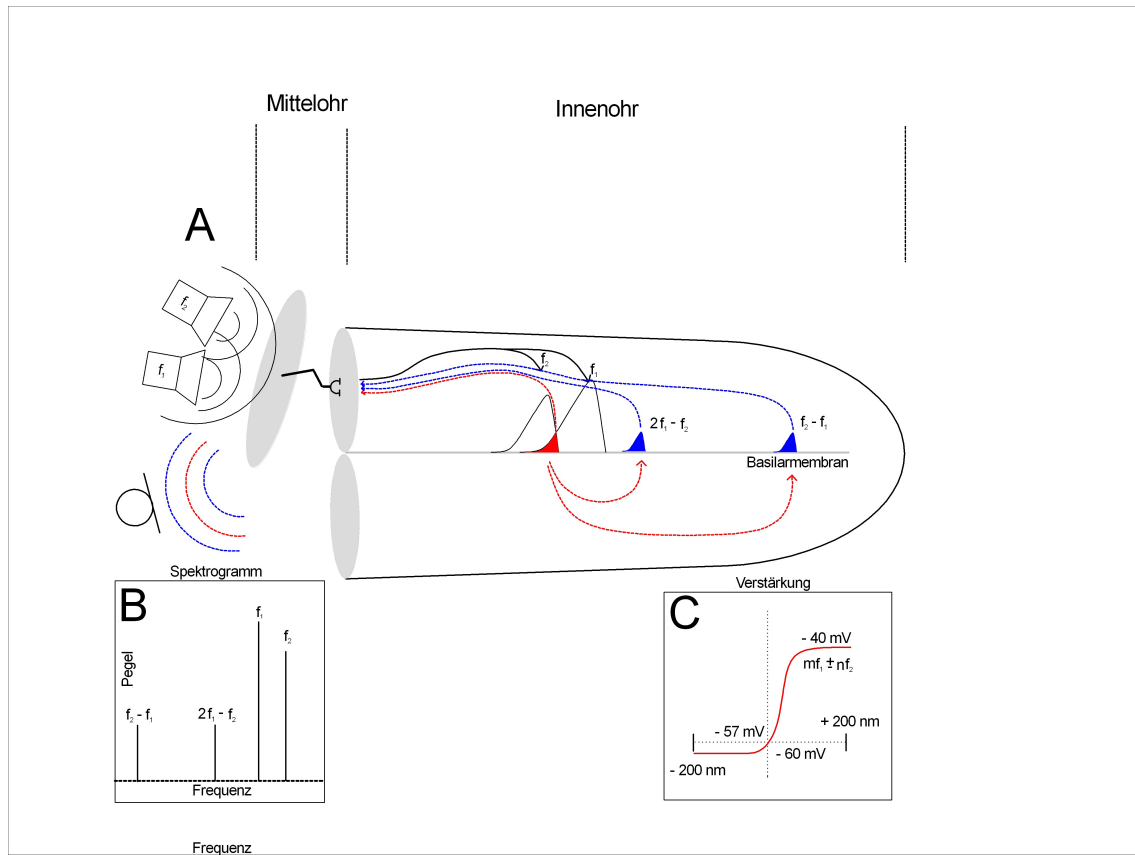


Abbildung 2.7: Schematisch gezeigter Generierungsmechanismus von DPOAEs in der Cochlea. Die Applizierung der Stimulustöne f_1 und f_2 (Teilbild A) über zwei in einer Ohrsonde eingebaute Wandler lösen dabei eine überlagerte Wanderwelle in der Perilymphe aus, die im Überlappungsbereich der Stimuli (rot dargestellt) Verzerrungsprodukte generiert (Teilbild A). Diese Frequenzanteile lösen wiederum an den tonotopischen Orten ihrer CF auf der Basilarmembran (blauer Bereich) Emissionen aus, die über ein empfindliches Mikrophon registriert werden können (siehe Teilbild B). Der sigmoidale Verstärkungsmechanismus der OHC ist dabei im Teilbild C abgebildet (Teilbild entnommen aus [53]).

Im Gegensatz zur frequenzunspezifischen TEOAE Messung (Clickstimulus) kann mit der DPAOE Messung die Hörfunktion frequenzgenau überprüft werden, was jedoch andererseits eine höhere Messzeit erfordert. Da der Stimuluspegel beider Primärtöne variiert werden kann, sind OAEs bis zu einem Hörverlust von 40 bis 50 dB noch nachweisbar [46]. Als I/O-DPOAE Funktion (input-output DPOAE function) wird die Registrierung der OAEs bezeichnet, die bei konstanter Stimulusfrequenz und variiertem Stimuluspegel so lange aufgenommen wird, bis keine sichere Emission mehr nachgewiesen werden kann [50]. An

Hand dieser Werte kann anschließend die Hörschwelle abgeschätzt werden (Janssensche Pegelschere).

Um aus dem analogen Mikrophonsignal eine Abschätzung der Emission im Spektralbereich zu erhalten, nutzen kommerzielle Diagnosegeräte üblicher Weise die Fouriertransformation des Zeitsignals, welches zur Verbesserung des Signal–Rausch–Abstandes zuvor über einzelne Sequenzen gemittelt wurde [46].

2.4 Wellen und Schwingungen

Wellen sind räumlich und zeitlich veränderte Felder, mit deren Hilfe Energie durch den Raum transportiert werden kann. Klassisch unterscheidet man mechanische von elektromagnetischen Wellen³. Mathematisch wird eine homogene Welle definiert, deren Struktur der Gl. 2.3

$$\frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial t^2} - c^2 \Delta \mathbf{u} = 0 \quad (2.3)$$

entspricht [11], [64]. Lösung dieser partiellen Differentialgleichung (hyperbolischer Typ) sind harmonische Funktionen mit der Gestalt

$$\Psi(\mathbf{r}, t) = \Psi_0 \sin(\omega t - \mathbf{k} \cdot \mathbf{r}); \quad t \in \mathbb{R}, \quad \mathbf{k}, \mathbf{r} \in \mathbb{R}^3. \quad (2.4)$$

In dieser Gl. 2.4 beschreiben Ψ_0 die Wellenamplitude, t die Zeit, \mathbf{k} den Wellenvektor (der mit seiner Orientierung die Ausbreitungsrichtung vorgibt) und \mathbf{r} den Ort. Eine weitere wichtige Komponente der Wellenfortbewegung ist deren Ausbreitungsgeschwindigkeit c_0 . Wellen, die sich ohne einen Träger oder Medium fortpflanzen, tun dies mit Lichtgeschwindigkeit [106]. Alle anderen Wellen besitzen eine Ausbreitungsgeschwindigkeit, die kleiner als die des Lichtes ist. Diese Geschwindigkeit ist demnach auch eine materialspezifische Konstante. So beträgt die maximale Ausbreitungsgeschwindigkeit c_0 von Schall in Luft unter Normbedingungen 334 m/s und in Wasser 1.240 m/s [106]. Ausgehend von dieser Konstante c_0 lässt sich die Wellenlänge des Schalls λ in Abhängigkeit der Frequenz wie folgt berechnen

$$\lambda = \frac{c_0}{f}. \quad (2.5)$$

³Die Aufführung von weiteren, existierenden Wellenarten wird hier vernachlässigt.

Parallel hierzu kann wiederum die Wellenlänge λ auch über den Wellenvektor \mathbf{k} bzw. dessen Betrag $|\mathbf{k}|$ mit der nachstehenden Gleichung

$$\lambda = 2\pi/|\mathbf{k}| \quad (2.6)$$

definiert werden. In dieser Gleichung wird mit f die Frequenz des Tones beschrieben. Die graphische Darstellung dieser Gl. 2.6 zeigt Abb. 2.8A und 2.8B. Beide Teilbilder haben den gleichen Bezug, jedoch unterschiedlich skalierte Achsen. Teilbild A stellt die Funktion logarithmisch und Teilbild B linear aufgetragen dar. In der Abb. 2.8B erkennt man, dass sich

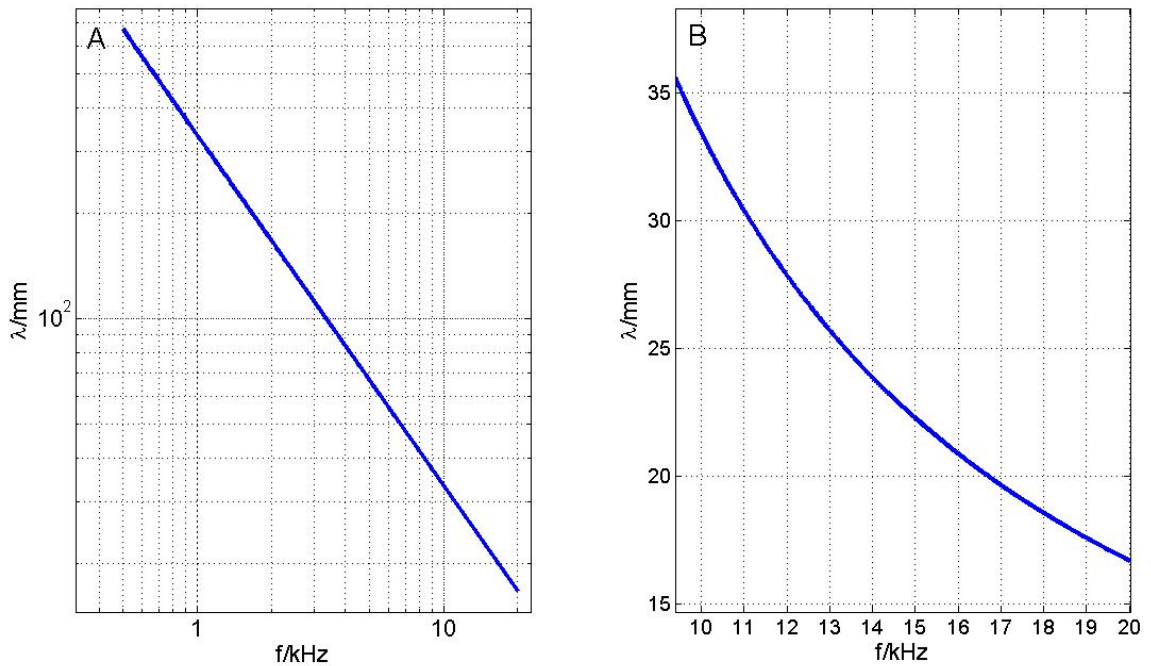


Abbildung 2.8: Unterschiedlich skalierte Darstellung der nach Gl. 2.5 definierte Wellenlänge λ . Im Teilbild A mit logarithmisch skalierten Achsen im Frequenzbereich von 500 Hz bis 20 kHz bzw. im Teilbild B mit linear skalierten Achsen für den Frequenzbereich von 10 kHz bis 20 kHz . Beide y-Achsen sind einheitlich in der Einheit [mm] beschriftet.

die Wellenlänge λ für Frequenzen größer 10 kHz in der Größenordnung der anatomischen Gegebenheiten des Ohres befindet.

Wechseln bei mechanischen Wellen potentielle und kinetische Energie im Trägermedium miteinander, so sind es bei den elektromagnetischen Wellen das elektrische Feld (E-Feld) und das magnetische Feld (H-Feld) [106]. Breiten sich Wellen in ihre Fortpflanzungsrichtung aus, so werden diese Wellen auch Longitudinalwellen genannt, d.h. sie schwingen immer in Ausbreitungsrichtung⁴. Klassische Vertreter dieser Wellenart sind Schallwellen. Durch den Wechsel von Druckschwankungen infolgedessen sich Verdichtungen und Verdünnungen wechselweise ablösen, breitet sich die Schallwelle in der Luft aus. Da die Luft ein kompressibles Medium ist (die Größe des eingeschlossenen Volumens V ist druckabhängig, $V = f(p)$) unterscheidet sich darin die Schallausbreitung grundlegend von deren, die im inkompressiblen Medium (die Größe des eingeschlossenen Volumens V ist nicht druckabhängig, $V \neq f(p)$, wie z.B. Wasser oder die Perilymphe) abläuft. Treffen Wellen in einem Medium aufeinander so superponieren oder interferieren sie. Man unterscheidet dabei destruktive (subtrahieren sich) und konstruktive (addieren sich) Interferenzen [106]. Ebenfalls werden Wellen an Grenzflächen (Übergang zwischen zwei Medien) mehr oder weniger reflektiert. Entscheidend für den Energieanteil, der in das angrenzende Medium übertragen werden kann, ist deren Wellenwiderstand bzw. das Verhältnis der Wellenwiderstände von dem austretenden Medium in das eintretende Medium. Ohne weitere Hilfsmittel lassen sich zum Beispiel Schallwellen im Luftmedium nur sehr schlecht in das Wassermedium übertragen (etwa 2 % werden eingekoppelt und 98 % reflektiert [106]). Diese Situation ist vergleichbar mit einem Paukenerguss, bei der die Schallwellen direkt über das Trommelfell zum ovalen Fenster und somit in die Perilymphe übertragen werden. In dieser Situation fehlt die Impedanzanpassung im Mittelohr. Im gesunden Zustand werden aufgrund der Mittelohranatomie etwa 40 % der Schallwellen am Trommelfell reflektiert und 60 % der Energie übertragen [99].

Wie mit Gl. 2.4 gezeigt wird, ist die Wellenfunktion $\Psi(\mathbf{r}, t)$ sowohl zeit- (t) als auch orts-

⁴Elektromagnetische Wellen sind hingegen Transversalwellen, die senkrecht zur Ausbreitungsrichtung schwingen.

abhängig (\mathbf{r}). Bei einer Überlagerung von hin- $\Psi^+(\mathbf{r}, t)$ und rücklaufender Welle $\Psi^-(\mathbf{r}, t)$ interferieren entsprechend die Orts- und Zeitkomponenten zu einer resultierenden Wellenfunktion $\Psi_r(\mathbf{r}, t)$ [106]. Überlagern sich zwei identische Wellen mit antiparallelen Wellenvektoren, z.B. durch Reflexion so bildet sich eine resultierende, stehende Welle $\Psi_r(\mathbf{r}, t)$ ($\Psi_r(\mathbf{r}, t) = \Psi^+(\mathbf{r}, t) + \Psi^-(\mathbf{r}, t)$), deren Amplitude ortsabhängig zwischen null und dem doppelten Wert der Schallamplitude der Einzelwelle variiert. Den Ort, an dem sich beide Wellen auslöschen, nennt man Wellenknoten und dem gegenüber steht der Wellenbauch, der das Amplitudenmaximum repräsentiert. Wellenbauch und -knoten haben dabei immer den Abstand von $\lambda/4$ zueinander. Dementsprechend ergibt sich der Abstand zwischen Minima und Maxima von $2 \cdot \lambda/4 = \lambda/2$ zueinander. Zur Ausbildung solcher stehenden Wellen ist es demnach wichtig, dass Quelle und Reflektionsort immer in einem ganzzahligen Vielfachen von $\lambda/2$ stehen [106]. Darüber hinaus haben halb offene bzw. geschlossene Räume die Eigenschaft, als akustischer Resonator zu fungieren. Das heißt aufgrund der Elastizität der Luft und deren Masse bildet sich ein schwingfähiges System, welches Anregungen im Bereich der Resonanzfrequenz verstärken.

Eine weitere Eigenschaft von Wellen ist es, dass diese dem Huygensschen Prinzip gehorchen⁵. *Jeder von einer Wellenbewegung erfasste Punkt eines Mediums wird selbst zum Ausgangspunkt einer neuen Welle, einer Elementarwelle.* Die Überlagerung dieser Elementarwellen mit ihrer Einhüllenden wird Wellenfront genannt. Trifft eine ebene Wellen orthogonal auf eine Wand mit einem schmalen Spalt d mit $d \ll \lambda$, so breitet sich die Welle kreisförmig beim Spaltaustritt mit dem Radius r_a aus. Dabei nimmt die Energie des ankommenden Strahles mit zunehmendem Beugungswinkel ab [106].

Diese zuvor beschriebenen Effekte spielen bei der Messung von DPOAEs eine wesentliche Rolle. Durch den Sondenaufbau werden über ein schmales Röhrensystem (Durchmesser

⁵Benannt nach dem niederländischen Astronom, Mathematiker und Physiker Christiaan Huygens (*1629, †1695).

$d = 0,8 \text{ mm}$) die erzeugten Schallwellen in den Gehörgang appliziert und erreichen annähernd als Kreiswellen das Trommelfell ($d \ll \lambda$) mit der dazugehörigen Krümmung κ ($\kappa = 1/r_a$) [11]. Dem gegenüber spielt das Prinzip der Interferenz sowohl im Gehörgang als auch in der Scala vestibuli bzw. tympani eine wichtige Rolle, deren Auswirkungen berücksichtigt werden müssen. Im Gehörgang überlagern sich die Schallwellen der Primärtonreizungen und OAEs durch Reflektionen. Im Innenohr superponieren ausgelöste Emissionswellen aus dem nicht linearen Bereich (wave-fixed) mit denen aus dem linearen Bereich (place-fixed), siehe Abb. 2.7A [60], [71], [72], [101], [103], [109], [116]. Die bei der DPOAE Registrierung auftretenden, starken Emissionspegelunterschiede (bis 20 dB [71]) bei geringer Frequenzverschiebung bezeichnet man als DPOAE-Feinstruktur. Dieses Phänomen wird dabei wie schon zuvor erklärt der Überlagerung von Wellen aus mehreren Quellen zugeschrieben.

Seit Ende der 80er Jahre haben sich immer mehr Forschergruppen damit befasst, die Bewegungen der BM unter hydrodynamischen Bedingung sowie der aktiven Verstärkung durch die OHC zu modellieren bzw. zu simulieren [32], [67], [82], [81],[79] und [110]. Haben sich Leveque et al. (1988) [67] mit der Lösung des zweidimensionalen Cochlea-Modells unter dem Einfluss der Viskosität befasst, so haben Nobili et al. (2003) [82] eine Simulation vorgestellt, die unter dem Einfluss nicht linearer Parameter die Bewegungen der menschlichen BM beschreibt. Da diese Simulation auf Basis eines Matlab-Scriptfile bzw. Matlab-Funktionen basiert, wurde diese Version so angepasst, dass damit die Bewegungen der BM unter Verwendung von zwei Primärtönen, wie sie bei der Messung von DPOAEs üblich ist, gezeigt werden kann. Mathematisch wird dieses Modell auf der Grundlage der Gl. 2.7

$$m(x)\ddot{\zeta}(t, x) + [h(x) - \nabla s(x)\nabla]\dot{\zeta}(x, t) + k(x)\zeta(x, t) = F_{OHC}(x, \eta(x, t)) + F_H(x, t) \quad (2.7)$$

beschrieben (für weitere Informationen siehe [82]). In dieser partiellen Differentialgleichung

(DGL) beschreibt $m(x)$ die Massenverteilung in Abhängigkeit der Länge x der BM, $\zeta(x, t)$ die Bewegung der BM, orts- und zeitabhängig, die Funktion $h(x)$ die ortsabhängige, passive Bewegung der BM und $s(x)$ die ortsabhängige Viskosität des Systems sowie $k(x)$ die ortsabhängige Steifigkeit der BM. Auf der rechten Seite der DGL steht die Kraft der OHCs mit F_{OHC} als Funktion von x und ihrer Deflektion $\eta(x, t)$. $F_H(x, t)$ beschreibt dabei die hydrodynamische Kraft in dieser Gleichung. Die Anwendung dieser Gleichung und deren Simulation ist Teil dieser Dissertation und wird im Kapitel 4.2 *Resultate* gezeigt und danach in Kapitel 5.2 diskutiert. Zur Lösung dieser partiellen DGL von Gl. 2.7 werden neben der Lösungsfunktion, beschrieben in [82], auch die Anfangs- und Randbedingungen benötigt (siehe hierzu [67]).

Nachdem Georg von Békésy mit den Ergebnissen seiner Forschungsarbeiten die bis dahin favorisierte Resonanztheorie von Helmholtz zur Orts–Frequenz–Abbildung (Tonotropie) der Cochlea ablöste [8], war dies der Beginn vieler, weiterer Forschungsarbeiten. Georg von Békésy wurde 1961 mit dem Nobelpreis für sein Lebenswerk über die physikalischen Mechanismen der Cochleastimulation gewürdigt. Anhand von Modellen und Kadaver- Cochleae zeigte er, dass sich Wanderwellen in den mit Perilymphe gefüllten Skalen ausbreiten. Durch ortsabhängige Masseverteilung $m(x)$ und Federkonstante $k(x)$ bzw. Dämpfung $d(x)$ entsteht eine tonotrope Abbildung von unterschiedlichen Frequenzen auf der Basilarmembran. Dieser Aufbau ist physikalisch betrachtet nichts anderes als ein Masse-Feder-Dämpfungssystem (oder ein Oszillator), welches den bekannten Gesetzmäßigkeiten gewöhnlicher, homogener Differentialgleichungen (DGL) entspricht. Die allgemeine Form einer solchen DGL zweiter Ordnung lässt sich wie folgt beschreiben

$$m \frac{d^2 \mathbf{u}}{dt^2} + d \frac{d\mathbf{u}}{dt} + k \mathbf{u} = 0 \quad (2.8)$$

[11], [106]. Dabei ist m die schwingende Masse, d die Dämpfungskonstante und k die

Federkonstante. Als Resonanzkreisfrequenz ω_r des Oszillators kann die Lösung der DGL wie folgt

$$\omega_r = \sqrt{\frac{k}{m} + \frac{d^2}{4m^2}} \quad (2.9)$$

definiert werden. Substituiert man den Ausdruck $\frac{d}{2m} = \delta$ und $\frac{k}{m} = \omega^2$, so ist Lösung der DGL eine mit der Amplitude S_0 schwingende harmonische Funktion mit der Frequenz ω_d ($\omega_d = \sqrt{\omega_0^2 - \delta^2}$), die mit dem zeitabhängigen Faktor $e^{-\delta t}$ abklingt. Für ein hinreichend kleines δ und $k/m \gg \delta$ ist die Lösungsfunktion der DGL nur schwach gedämpft und oszilliert dabei mit ihrer Eigenkreisfrequenz $\omega_0 = \sqrt{k/m}$. Da dieser Ansatz der Realität im Innenohr sehr nahe kommt, nutzt man dieses Modell mit $m \frac{d^2 \mathbf{u}}{dt^2} + k \mathbf{u} = 0$ auch, um den Ort der Resonanzfrequenz der Basilarmembran zu bestimmen. Hierbei ist jedoch die Masse als auch die Federkonstante vom Ort x in der Cochlea abhängig [8], [82]. Entsprechend ergibt sich aus dem Lösungsansatz der DGL eine ortsabhängige Eigenkreis- oder Resonanzkreisfrequenz $\omega_0(x)$ mit

$$\omega_0(x) = \sqrt{\frac{k(x)}{m(x)}} \quad (2.10)$$

bzw. mit der Substitution $\omega = 2\pi f$

$$f(x) = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k(x)}{m(x)}}. \quad (2.11)$$

Mit diesem modellhaften Ansatz kann nun gezeigt werden, dass direkt hinter dem ovalen Fenster die hochfrequenten Anteile des Schallpegels und am Heliocotrema die niederfrequenten Anteile die maximalsten Auslenkungen der Basilarmembran bewirken. Die Gesamtlänge der Cochlea ist somit auch verantwortlich für die minimalste Frequenz, die noch gehört werden kann. So besitzt eine Maus eine etwa 7 mm, eine Ratte eine etwa 9,7 mm, eine Kuh eine etwa 38 mm und ein Elefant eine etwa 60 mm lange Cochlea (zusammen mit größeren Masseneinheiten empfindet ein Elefant auch Höreindrücke im Bereich von wenigen Hertz)

[8]. Die durchschnittliche Länge der menschlichen Basilarmembran beträgt etwa 35 *mm* bzw. 3,5 *cm* [8] und erschließt dabei einen Frequenzbereich von etwa 20 *Hz* bis 20 *kHz*. Da sowohl $m(x)$ als auch $k(x)$ Variablen sind, die nicht so einfach ermittelt werden können, liegen diesen Werten nur experimentell erhobene Daten zu Grunde [17], [80], [104]. Auf Basis dieser Daten hat Fobel et al. (2004) [29] einen optimalen Chirp-Stimulus zur ABR Messung entwickelt und deren Ergebnisse miteinander verglichen. Einen guten Überblick über die Parameter des Innenohres findet man dabei in Tabelle 1 der vorgestellten Arbeit von Talmadge et al. (1998) [110]. In dieser Publikation wird ein mathematisches Modell zur Bestimmung der OAE und der Hörschwelle unter Berücksichtigung der Feinstruktur vorgestellt. Aufbauend auf diese Publikation modelliert Talmadge et al. (1999) [109] die Interferenzmöglichkeit von zwei DPOAE-Quellen und deren Feinstruktur. In allen oben genannten Arbeiten sind die Beziehungen der Frequenz zum Ort ihrer Wahrnehmung auf der Basilarmembran und die Zeitspanne, bis der Ton diesen Ort erreicht hat, von großer Bedeutung. Diese Erkenntnis wird ebenfalls im Kapitel 4.2 *Resultate* benötigt, um bei der Simulation von DPOAEs unter Berücksichtigung zweier Quellen und geänderter Motilität ein anhand der Messungen generell gefundenes Minimum zu erklären und anschließend in Kapitel 5.2 zu diskutieren. Das hierfür benutzte Modell basiert auf dem Programm Matlab (Mathworks) und wurde von den Autoren Nobili et al. (2003) [82] vorgestellt und publiziert. Dieses Modell schließt sowohl die physikalischen Eigenschaften des Mittel- als auch die des Innenohres ein. Als Ausgangsgröße können dabei die resultierenden Bewegungen an den Gehörknöchelchen nach unterschiedlicher Stimulation analysiert werden.

Ein kleiner Überblick über die Zuordnung von Frequenz und Zeit zum jeweiligen Punkt auf der Basilarmembran kann aus Abb. 2.9 entnommen werden. In dieser Abbildung ist links (Teilbild A) die Zuordnung der charakteristischen Frequenz zur jeweiligen Position auf der

BM gezeigt. Als Basis für diese Darstellung wurde die Gleichung

$$f(x) = f_0 e^{-k_\omega x} - f_1 \quad (2.12)$$

gewählt und nach x wie folgt umgestellt

$$x(f) = \frac{1}{k_\omega} \ln \left(\frac{f_0}{f - f_1} \right), \quad f \in [500, 10.000] \text{ Hz}. \quad (2.13)$$

Die zur Berechnung dieser Funktion benötigten Werte sind (siehe [110]) $f_0 = 20.800 \text{ Hz}$, $k_\omega = 1,382 \text{ cm}^{-1}$ und $f_1 = 145,5 \text{ Hz}$. Die Variable x , $x \in [0 \dots 3,5] \text{ cm}$ ist die Position auf der Basilmembran mit der Einheit $[\text{cm}]$. Die Abhängigkeit der Laufzeit eines Tonreizes

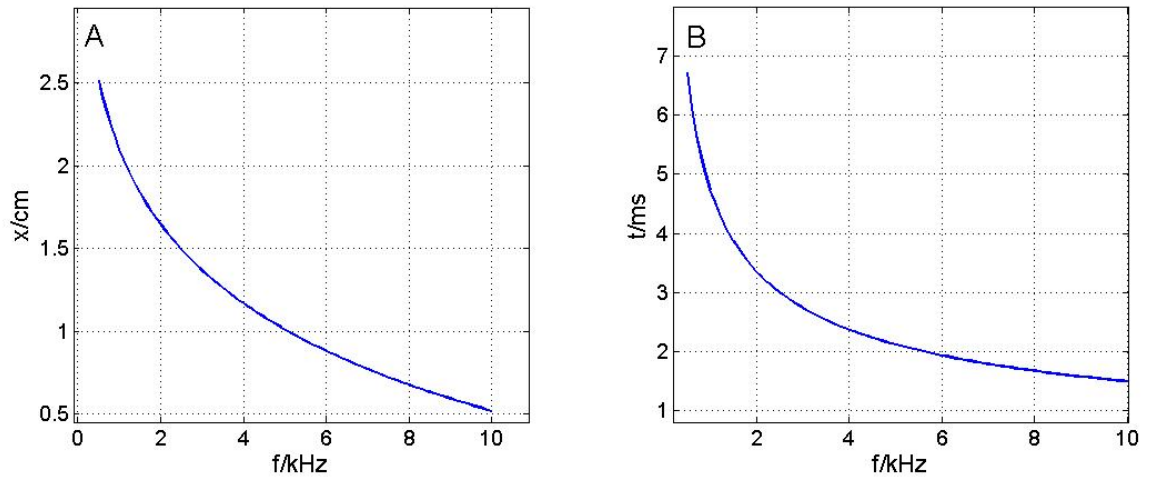


Abbildung 2.9: Darstellung links im Teilbild A die Zuordnung der charakteristischen Frequenz (CF) zum Abbildungsort auf der Basilmembran in $[\text{cm}]$. Im Teilbild B sind die Laufzeiten in $[\text{ms}]$ im Innenohr gegenüber der Frequenz dargestellt. Die x-Achsen sind einheitlich in kHz skaliert.

in der Cochlea wurde dem gegenüber mit Gl. 2.14

$$t(f) = c_{BM} f^{-0,5} = \frac{c_{BM}}{\sqrt{f}}, \quad f \in [500, 10.000] \text{ Hz} \quad (2.14)$$

berechnet. Der Wert $c_{BM} = 0.15 \text{ s}$ wurde aus [104] genommen und der Verlauf dieser Funktion ist in Abb. 2.9, Teilbild B gezeigt.

Kapitel 3

Material und Methode

Nach dem zuvor aufgeführten anatomischen, biochemischen und physikalischen Überblick widmet sich dieser Abschnitt nun dem mathematischen Modell der Extraktionsmethode, dem Systemaufbau zur Messung der OAEs einschließlich der Kalibrierung sowie dem Probandenkollektiv mit Einschlusskriterien.

3.1 Stochastische Signale und Signalverarbeitung

Alle gemessenen Signale sind naturgemäß von zufälligem Charakter. Die darin enthaltene Information kann demnach nicht von dem zufälligen Anteil getrennt werden. Um trotzdem Aussagen über den Informationsgehalt dieser Signale zu treffen, schätzt man den Erwartungswert, deren Ergebnis aus einem mehr oder weniger umfangreichen Prozess abgeleitet wird [11]. Als stochastischer Prozess wird die mathematische Beschreibung von zeitlich geordneten und zufälligen Vorgängen angesehen. Sei (Ω, \mathcal{F}, P) ein Wahrscheinlichkeitsraum, (Z, \mathcal{Z}) ein mit σ -Algebra versehener Raum und T eine Indexmenge

($T \in [\mathbb{N}_0, \mathbb{R}_+]$). So beschreiben die Variablen des Tripels (Ω, \mathcal{F}, P) die Ereignismenge Ω , die Ereignisalgebra \mathcal{F} und das Wahrscheinlichkeitsmaß P auf \mathcal{F} . Ein stochastischer Prozess X ist dann eine Familie von Zufallsvariablen $X_t : \Omega \rightarrow Z$, $t \in T$ also eine Abbildung $X : \Omega \times T \rightarrow Z$ ($(\omega, t) \mapsto X_t(\omega)$), so dass für alle $t \in T$ die Abbildung $X_t : \omega \mapsto X_t(\omega)$ \mathcal{F} - \mathcal{Z} -messbar ist. Eine zufällige Folge $X_T = \varepsilon_T$, für die alle ε_t , $t \in T$, identisch verteilte und in ihrer Gesamtheit unabhängige Zufallsgrößen sind, wird reiner Zufallsprozess oder weißes Rauschen (white noise) genannt. Zur Beschreibung von stochastischen Prozessen dienen Verteilungen und Momente. Dabei gilt für die Erwartungswertfunktion oder Mittelwertfunktion μ_t

$$\mu_t = \mu(t) = \mathcal{E}\{X_t\}, \quad t \in T \quad (3.1)$$

und für die Varianzfunktion [11]

$$\sigma_t^2 = \sigma^2(t) = \text{var}(X_t) = \mathcal{E}\{(X_t - \mu_t)(X_t - \mu_t)^T\}. \quad (3.2)$$

Eine weitere in diesem Zusammenhang wichtige Voraussetzung ist die Stationarität bzw. Ergodizität des stochastischen Prozesses. Diese besagen, dass die Erwartungswertfunktion bzw. Mittelwertfunktion sowie die Varianzfunktion zeitunabhängige Werte liefern. Demnach werden aus der Definition von Gl. 3.1 die vom Betrachtungsintervall unabhängigen Größen μ und σ .

Darüber hinaus sind Energiesignale als Vektoren \mathbf{s} mit $\mathbf{s} \in \mathbb{R}^d$ oder als Sequenz mit $\mathbf{s}[\cdot]$ definierbar. Diese Zeitsignale $\mathbf{s}(t)$ bzw. Zeitsequenzen $\mathbf{s}[t]$ besitzen eine beschränkte Energie, so dass

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \mathbf{s}^2 dt < \infty \quad (3.3)$$

bzw.

$$\sum_{\mathbb{Z}} \mathbf{s}^2 \Delta t < \infty \quad (3.4)$$

gilt [11]. Durch periodisches Abtasten eines kontinuierlichen Signals $\mathbf{s}(t)$, $t \in \mathbb{R}$ mit der Samplingrate bzw. Samplingfrequenz f_s wird aus diesem eine Sequenz $\mathbf{s}[\cdot]$ mit der Notation

$$\mathbf{s}[\cdot] = \mathbf{s}(\cdot T_s), \quad (3.5)$$

wobei $T_s = 1/f_s$ definiert.

Um die Effizienz des neuen Algorithmus gegenüber der herkömmlichen Methode zu zeigen, wird ein stochastisches und ergodisches Signal $\mathbf{s}[\cdot]$ mit einem komplexen, deterministischen Anteil $\mathbf{x}[\cdot]$ und einem komplexen, zufälligen Anteil (weißes Rauschen oder WSS) $\mathbf{n}[\cdot]$ in der Form superponiert, dass

$$\mathbf{s}[\cdot] = \frac{1}{2}(\mathbf{x}[\cdot] + \mathbf{n}[\cdot]), \text{ mit } \mathbf{x}[\cdot], \mathbf{n}[\cdot] \in \mathbb{C} \quad (3.6)$$

ist. In Analogie zur Definition des SNR werden die Energieanteile aus Gl. 3.6 wie folgt bezogen (siehe hierzu auch [70])

$$SNR_T = 10 \lg \frac{E_x}{E_n}. \quad (3.7)$$

Dabei definieren die Variablen SNR_T den Signal–Rausch–Abstand im Zeitbereich, E_x den Energieinhalt vom deterministischen Teil $\mathbf{x}[\cdot]$ und E_n den Energieinhalt vom stochastischen Teil $\mathbf{n}[\cdot]$.

Eine weitere, nicht unwesentliche Eigenschaft von Signalen bzw. Sequenzen befasst sich mit dem dazu gehörigen Signal– bzw. Vektorraum \mathbb{V} . Integrierbare Funktionen bilden bezüglich der Addition und der Multiplikation mit Skalaren einen komplexen Vektorraum \mathbb{V} . Seine Dimension ist i.a. nicht mehr endlich. Eine gesonderte Stellung messbarer Funktionen haben die, welche quadratisch integrierbar bzw. quadratisch summierbar sind. Dieser

hierdurch definierte Raum wird L^2 bzw. l^2 genannt und besitzt folgende mathematische Beziehung, [44], [11]:

$$L^2 = \{z : \mathbb{R} \mapsto \mathbb{C} : \int_{\mathbb{R}} |z(t)|^2 dt < \infty\} \quad (3.8)$$

$$l^2 = \{z : \mathbb{R} \mapsto \mathbb{C} : \sum_{i \in \mathbb{Z}} |z[i]|^2 < \infty\} \quad (3.9)$$

Nach Gl. 3.8 wird der L^2 -Raum als Raum der quadratisch integrierbaren Funktionen und nach Gl. 3.9 der l^2 -Raum als quadratisch summierbaren Folgen (oder Sequenzen) betrachtet. Die somit zuvor definierten Räume sind dementsprechend lineare Unterräume mit Innenprodukt (oder Prä-Hilbert-Raum), die weiterhin den Axiomen des Skalarproduktes genügen. Die einfachste Klasse von unendlich-dimensionalen Vektorräumen dieser Art sind Hilbert-Räume, im Weiteren mit \mathcal{H} bezeichnet. Bei ihnen leitet sich die Norm aus den Hermiteschen Polynomen ab. Unter Beachtung der Konvergenzsätze (siehe [11]) ist die Integralnorm von messbaren Funktionen¹, mit der Darstellung $\|x\|_p$, nach der Beziehung

$$\|x\|_p = \left(\int_{\Omega \subset \mathbb{R}^n} |x|^p dt \right)^{\frac{1}{p}}_{p \in \mathbb{N} \setminus \{0\}} \quad (3.10)$$

definiert. Für $p = 2$ wird aus dieser allgemeinen Definition die Norm im L^2 Raum beschrieben. Diese Norm, auch als euklidische Norm bezeichnet, wurde schon zuvor in den Gln. (3.8) und (3.9) eingeführt. Damit ist in Hilbert-Räumen nicht nur die Länge eines Vektors definiert, sondern auch der Winkel zwischen zwei beliebigen Vektoren [30]. Nach mathematischer Definition sind die Räume L^2 und l^2 klassische Unterräume von \mathcal{H} . Ein Prä-Hilbert-Raum heißt Hilbertraum \mathcal{H} , wenn der Vektorraum \mathbb{V} durch die dazugehörige

¹eine Funktion $f : X \mapsto \overline{\mathbb{R}}$ heißt messbar, wenn für beliebiges $\alpha \in \mathbb{R}$ die Menge $f^{-1}([\alpha, +\infty]) = \{x : x \in X, f(x) > \alpha\}$ in \mathcal{A} , wobei \mathcal{A} ein nicht leeres System darstellt

induzierte Norm, $\|x\|_{\mathbb{H}} := \langle x, x \rangle^{\frac{1}{2}}$, vervollständigt wird, d.h. wenn jede Cauchy-Folge im Raum konvergiert. Ein Raum \mathcal{H} mit $\mathcal{H} = (\mathcal{H}, \|\cdot\|)$ heißt unitär, wenn man in ihm ein Skalarprodukt einführen kann, das mit der Norm verknüpft ist. Im unitären Raum gelten aufgrund des Vorhandenseins des Skalarprodukts und der Norm die weiteren folgenden Eigenschaften [11]:

Dreiecksungleichung

$$\|x + y\|^2 \leq (\|x\| + \|y\|)^2$$

Cauchy-Schwarz-Ungleichung

$$|\langle x, y \rangle| \leq \langle x, x \rangle^{\frac{1}{2}} + \langle y, y \rangle^{\frac{1}{2}}$$

Parallelogrammgleichung

$$\|x + y\|^2 + \|x - y\|^2 = 2(\|x\|^2 + \|y\|^2).$$

Insbesondere in den Klassen der normierten Räume charakterisiert diese Gleichung die unitären Räume.

Stetigkeit des Skalarproduktes

$$x_n \rightarrow x; y_n \rightarrow y \text{ implizit } \langle x_n, y_n \rangle \rightarrow \langle x, y \rangle.$$

Beispiel 1²

$$\langle x, y \rangle_{l^2} = \sum_{i \in \mathbb{Z}} a[i] \cdot b^*[i] ; a, b \in \mathbb{C}$$

Beispiel 2

$$\langle f, g \rangle_{L^2} = \int_{\mathbb{R}} f(t) \overline{g(t)} dt$$

Wie in dem vorangestellten Beispiel 2 erkennbar ist, hat diese Darstellung Ähnlichkeiten mit der Integraltransformation der Funktionen $f(t)$ mit $g(t)$. Prinzipiell wird die Integraltransformation der Funktion $f(x)$ mit dem Kern $k(y, x)$, $x \in \mathbb{R}$ und $y \in \mathbb{C}$ bzw. $y \in \mathbb{R}$, definiert als (siehe [11], [44])

$$F(y) = \int_{\mathbb{R}} k(y, x) f(x) dx. \quad (3.11)$$

² $b^*[i]$ entspricht der konjugiert-komplexen Zahl von $b[i]$

Die Funktion $f(x)$ heißt Originalfunktion, ihr Definitionsbereich Originalbereich, die Funktion $F(y)$ heißt Bildfunktion, ihr Definitionsbereich Bildbereich³.

Je nachdem welcher Funktion der Kern $k(y, x)$ entspricht, werden die Transformationen mit Namen, wie Hilbert, Fourier, Laplace, etc. benannt [11].

Eine weitere Darstellungsform von Integraltransformationen erfolgt kontextnah über die Operatorschreibweise. Der lineare Operator \mathcal{L} steht dabei für die Menge aller in dieser Ausarbeitung aufgeführten Transformationen. Definitionsgemäß wird der Operator \mathcal{L}^{-1} der zu \mathcal{L} inverse Operator genannt, so dass gilt

$$\mathcal{L}^{-1}\left(\mathcal{L}(f(x))\right) = f(x). \quad (3.12)$$

Die Bestimmung der Umkehrfunktion bedeutet, die Lösung der Integralgleichung 3.12 zu suchen, in der die Funktion $F(y)$ gegeben ist und die Funktion $f(x)$ gesucht wird. Wenn eine Lösung existiert, kann sie in der Form

$$\mathcal{L}^{-1}\left(F(\cdot)\right) = f(x) \quad (3.13)$$

geschrieben werden. Der Einsatz dieser Rechenmethode zur Lösung von Problemen u.a. im Bereich der Physik und Technik ist weit verbreitet [11], [106]. Wie auch für andere Integraltransformationen gilt für die Fouriertransformation (FT) der folgende Additions- oder Linearitätssatz

$$\mathcal{F}\{\alpha f(t) + \beta g(t)\} = \alpha \mathcal{F}\{f(t)\} + \beta \mathcal{F}\{g(t)\}, \quad \alpha, \beta \in \mathbb{R} \quad (3.14)$$

Betrachtet man als Kern, wie in Gl. (3.11), definiert die Funktion $k(\omega, t) = e^{-j\omega t}$, so stellt die Bildfunktion der Integraltransformation die komplexe Fouriertransformation von $f(t)$

³Bildfunktionen werden mit Großbuchstaben, Originalfunktionen mit Kleinbuchstaben dargestellt

dar. Für absolut periodische Signale stellt diese Funktion mit $\omega > 0$ eine erhebliche Datenreduktion gegenüber der Originalfunktion dar. Somit beschreibt die Bildfunktion die Originalfunktion hinreichend genau und besitzt keine Redundanz. Problematisch wird diese Darstellung jedoch, wenn zeitabhängige oder nicht periodische Signale im Bildbereich betrachtet werden. Hier verliert diese Abbildung gänzlich ihre Information und ist somit nicht mehr bijektiv. Um dieses Problem zu verringern, werden gefensterte Fouriertransformationen⁴ eingesetzt. Das Prinzip dieser Technik besteht darin, die Zeitachse in Teilsegmente so genannter Zeitfenster mittels spezieller Fensterfunktionen $\gamma(\cdot - \tau)$ aufzuteilen. Die dabei enthaltene Variable τ erlaubt die Translation auf der Zeitachse. Entsprechend der Fensterfunktion $\gamma(\cdot - \tau)$ ergibt sich gemäß der Fouriertransformation ein Frequenzfenster $\Gamma(\cdot - \omega')$, welches auf der Y-Achse mit dem dazugehörigen Zeitfenster der X-Achse korreliert. Per Definition wird die gefensterte Fouriertransformation⁵ wie folgt beschrieben:

$$\left(\mathcal{F}_\gamma x\right)(\omega, \tau) = \langle x, \gamma(\cdot - \tau)e^{j\omega\cdot} \rangle_{L^2}, \quad (3.15)$$

mit

$$g_{\gamma, \tau}(\cdot) = \gamma(\cdot - \tau)e^{j\omega\cdot} \quad (3.16)$$

ergibt dies

$$\left(\mathcal{F}_\gamma x\right)(\omega, \tau) = \langle x, g_{\gamma, \tau} \rangle_{L^2} \quad (3.17)$$

als Integraltransformation über \mathbb{R}

$$\left(\mathcal{F}_\gamma s\right)(\omega, \tau) = \int_{\mathbb{R}} s(t) \bar{g}_{\gamma, \tau}(t) dt. \quad (3.18)$$

⁴auch STFT *short-time-fourier-transform* oder *windowed-fourier-transform* genannt

⁵der Index γ in den folgenden Formeln steht für den Hinweis auf die Verwendung der gefensterten Betrachtung

bzw. mit $g_{\gamma,\tau}(t) = \gamma(t - \tau)e^{j\omega t}$ erhält man resümierend

$$\left(\mathcal{F}_\gamma s\right)(\omega, \tau) = \int_{\mathbb{R}} s(t)\gamma(t - \tau)e^{-j\omega t}.dt \quad (3.19)$$

Das Spektrogramm der Bildfunktion lautet

$$\left|\left(\mathcal{F}_\gamma x\right)(\omega, \tau)\right|^2. \quad (3.20)$$

Die kleinste Zeit–Frequenz–Auflösung wird bei der Nutzung der STFT mit der Gaborfunktion erreicht (siehe [70]). Eine weitere wichtige Erkenntnis lässt sich aus der Operation der Fouriertransformation auf die Fensterfunktion γ bzw. $g_{\gamma,\tau}$ wie folgt erschließen

$$(\mathcal{F}g_{\gamma,\tau})(\omega) = \langle g_{\gamma,\tau}, e^{j\omega\tau} \rangle_{L^2} \quad (3.21)$$

Entsprechend ist hieraus ersichtlich, dass die STFT γ mit $t \mapsto \gamma(t - \tau)e^{j\omega t}$ eine feste Fenstergröße zum Zeitpunkt τ besitzt und dieses Fenster mit den harmonischen Schwingungen der variablen Frequenz ω überstreicht.

Ein Signal $\mathbf{s}[\cdot]$ eines stochastischen und ergodischen Prozesses wird als Linearkombination eines deterministischen Teiles $\mathbf{x}[k]$ mit $\mathbf{x}[k] = A_0 e^{j2\pi f_s k + \phi}$ und einem WSS Teil $\mathbf{n}[k]$, wobei $\mathbf{s}[\cdot], \mathbf{x}[\cdot], \mathbf{n}[\cdot] \in \ell^2(\mathbb{R})$ mit der Euklidischen Norm $\|\cdot\|_{\ell^2} = (\sum |\cdot|^2)^{1/2}$, betrachtet. Im Gegensatz zu Mittelungstechniken [16], bei denen sich der SNR in Signalen mit \sqrt{N} Messungen vergrößert, nutzen Korrelationstechniken eine andere Grundlage, um den SNR zu vergrößern. Der erzielte Gewinn (Verbesserung des SNR) kann dabei erheblich stärker sein, als bei der Mittelungstechnik [54], [4]. Die zur Verbesserung des SNR durchgeführte Mittelung einzelner Reizantworten $\mathbf{s}[t]$ erhebt vielmehr den Anspruch, dass das so erhaltene Signal die Morphologie des deterministischen Anteils am Besten widerspiegelt, wobei eine hohe Frequenz– und Zeitgenauigkeit von besonderer Bedeutung ist. Im Gegensatz zu dieser

Forderung führen Quantisierungs- und Abtastfehler zu kleinen Phasenverschiebungen oder Phasejitter τ in den gemessenen Einzelsignalen. Diese kleinen Verschiebungen verursachen in den N Einzelsignalen gemäß der Zuordnung Gl. 3.22

$$D = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N e^{-j\omega\tau_i}. \quad (3.22)$$

eine zusätzliche Dämpfung D [47]. Gleichzeitig erhöht sich die Auswirkung dieser Dämpfung D , je näher die betrachtete Frequenz ω der halben Samplefrequenz $f_s/2$ kommt. Durch diese Abhängigkeit besitzt die Mittelungstechnik einen Tiefpasscharakter und die Abtastrate besitzt somit in Bezug auf die Grenzfrequenz des Tiefpassfilters (TP) eine wichtige Rolle [125]. Dementsprechend werden üblicher Weise die Grenzen des TP mit $1/10f_s$ definiert [108].

Eine häufig angewandte Korrelationstechnik ist dabei die Autokorrelation [4]. Per Definition wird diese nach der Gl. 3.23

$$r_{s,s}[k] = 1/(2N - 1) \sum \mathbf{s}[\cdot] \mathbf{s}[\cdot + k] \quad (3.23)$$

berechnet. Eine 5 Sekunden dauernde Sequenz $T_s = 1/f_s = 1/38,4 \text{ kHz}$ mit einem offset-freien (zero-mean) WSS soll die Energie von 1 bzw. 0 dB besitzen. Nach der Autokorrelation von $\mathbf{n}[\cdot]$ beträgt die Energie vom Signal ⁶ $r_{n,n} -52,8 \text{ dB}$ bzw. $5,248 \cdot 10^{-6}$. Würde man über die Mittelungstechnik den selben Wert erreichen wollen, so müsste man $1,9 \cdot 10^5$ Mittelungen ausführen (die Energie im Signal reduziert sich dabei $\sim 1/N$). Diese Technik der Korrelation wird insbesondere in der Radartechnik angewandt, da man bekannte Signalmorphologie aus einem stark verrauschten Hintergrund entdecken möchte [4]. Das Besondere an dieser Technik ist es, dass man die Impulsantwort des Empfängers so wählt, dass es linear zum Eingangssignal ist. Durch die Kenntnis, dass die Gl. 3.23 mathematisch

⁶Wurde mit dem Programm Matlab berechnet.

das Gleiche ist, wie die Faltung, nur mit gespiegelmtem Signal, lässt sich das Ausgangssignal am Empfänger einfach über die Faltung mit Impulsantwort und dem gespiegelten Eingangssignal ausführen. Es wird so zu sagen mit der eigenen Funktion korreliert und dieses besitzt dann bei der maximalen Überlappung ein Maximum. Diese Art von Filter werden auch Matched Filter genannt. Neben diesem konkreten Beispiel wird das Abschätzen von harmonischen Komponenten, welche sich in einem verrauschten Hintergrund befinden, in vielen weiteren Bereichen betrachtet [54]. Auf der Erkenntnis, dass DPOAE ebenfalls harmonische (=deterministische) Signale sind, die von einem energiereichen Rauschen überlagert werden, basiert die im folgenden näher beschriebene Analyse-methode. In Anlehnung an Gl. 3.6 kann diese für P -Werte wie folgt umgeschrieben werden

$$\mathbf{s}[k] = \sum_{i=1}^P A_i e^{j2\pi f_i n + \phi_i} + \mathbf{n}(k), \quad k \in [0, \dots, N-1], \quad i \in [1, \dots, P]. \quad (3.24)$$

Die Powerspektrumsdichte (PSD) des Rauschanteils $\mathbf{n}[t]$ eines superponierten Signals wie in Gl. 3.24 beschrieben, ergibt sich gemäß [54] für $P = 1$ zu

$$p(\mathbf{s} - \mathbf{x}) = \frac{1}{\pi^N \det(\mathbf{R}_{nn})} e^{-(\mathbf{s}-\mathbf{x})^H \mathbf{R}_{nn}^{-1} (\mathbf{s}-\mathbf{x})}. \quad (3.25)$$

In dieser Gl. 3.25 steht der Index H für den mathematischen Begriff hermitesch (benannt nach dem Mathematiker Charles Hermite). Eine Matrix \mathbf{A} mit den Elementen a_{ij} wobei $a_{ij} \in \mathbb{C}$, besitzt eine Hermitesche Form, sofern $a_{ij} = a_{ji}^*$ ist, d.h. die Elemente a_{ji}^* sind die konjugiert komplexen Elemente von a_{ij} . Für eine reellwertige Matrix \mathbf{A} ist ihre Hermitesche Form gleich der transponierten Form, d.h. $\mathbf{A}^H = \mathbf{A}^T$ für $a_{ij} \in \mathbb{R}$. Mit Bezug auf Gl. 3.6 definiert $p(\mathbf{s} - \mathbf{x})$ die PSD des Rauschens, wobei in Gl. 3.25 $\mathbf{R}_{n,n}$ die $N \times N$ große Autokorrelationsmatrix des Rauschanteiles $\mathbf{n}[\cdot]$ ist. Für ein mittelwertfreies WSS

ergibt sich die Autokorrelationsmatrix $\mathbf{R}_{n,n}$ zu

$$R_{n,n} = \sigma_n^2 \mathbf{I}, \quad (3.26)$$

wobei \mathbf{I} die Einheitsmatrix ($\mathbf{A} \cdot \mathbf{A}^{-1} = \mathbf{I}$) und σ^2 die geschätzte Varianz des Rauschsignals ist. Mit der Definition aus Gl. 3.26 wird Gl. 3.25 zu

$$p(\mathbf{s} - \mathbf{x}) = \frac{1}{\pi^N \det(\sigma_n^2 \mathbf{I})} e^{\left(-\frac{1}{\sigma_n^2} (\mathbf{s} - \mathbf{x})^H (\mathbf{s} - \mathbf{x})\right)} \quad (3.27)$$

umgeformt. Die Frage nach der Maximum Likelihood Estimation (MLE) des deterministischen Anteils $\mathbf{x}[\cdot]$ mit der Amplitude X_0 , der Frequenz f und der Phase ϕ führt zur Maximierung der Gl. 3.27. Maximiert werden kann die Gl. 3.27 auch dahingehend, dass der abhängige Teil des Exponents dieser Gl. 3.27 ($(\mathbf{s} - \mathbf{x})^H (\mathbf{s} - \mathbf{x})$) minimiert wird. Formell kann dies über die Beziehung

$$\zeta = (\mathbf{s} - \mathbf{x})^H (\mathbf{s} - \mathbf{x}) \quad (3.28)$$

ergänzt werden. In Anlehnung an die komplexe Schreibweise kann \mathbf{x} in seine harmonischen Komponenten von Amplitude \mathbf{A}_1 und Frequenz f_1 wie folgt zerlegt werden

$$\zeta(A_1, f_1) = (\mathbf{s} - \mathbf{A}_1 \mathbf{e}_1)^H (\mathbf{s} - \mathbf{A}_1 \mathbf{e}_1), \quad \mathbf{A}_1 \in \mathbb{C}, \quad \mathbf{e}_1 \in \mathbb{K} \quad (3.29)$$

Die komplexen Variablen \mathbf{A}_i , \mathbf{e}_i können dabei in folgender Weise aufgespalten werden

$$\mathbf{A}_1 = A_{01} e^{j\phi_1} \quad (3.30)$$

und

$$\mathbf{e}_1 = [1, e^{j2\pi f_1 \cdot 1}, e^{j2\pi f_1 \cdot 2}, \dots, e^{j2\pi f_1 \cdot (N-1)}]^T. \quad (3.31)$$

\mathbf{A}_1 wird als Schätzer (MLE) der tatsächlichen Amplituden betrachtet und mit Gl. 3.29

sowie den vorgenannten Ergänzungen und den Formalismen der linearen Algebra wird

$$\zeta(A_1, f_1) = (\mathbf{s} - \mathbf{A}_1 \mathbf{e}_1)^H (\mathbf{s} - \mathbf{A}_1 \mathbf{e}_1) \quad (3.32)$$

$$= \mathbf{s}^H (\mathbf{s} - \mathbf{A}_1 \mathbf{e}_1) - \mathbf{A}_1^* \mathbf{e}_1^H (\mathbf{s} - \mathbf{A}_1 \mathbf{e}_1) \quad (3.33)$$

$$= \mathbf{s}^H \mathbf{s} - \mathbf{A}_1 \mathbf{s}^H \mathbf{e}_1 \quad (3.34)$$

$$= \mathbf{s}^H \mathbf{s} - \frac{1}{N} |\mathbf{e}_1^H \mathbf{s}|^2. \quad (3.35)$$

Zu guter Letzt muss $\zeta(A_1, f_1)$ in Gl. 3.32 minimiert werden, indem $\frac{1}{N} |\mathbf{e}_1^H \mathbf{s}|^2$ maximiert wird, [54]. Somit ergibt sich

$$\arg \max_{f \in \mathbb{R}, k \in \mathbb{Z}} \frac{1}{N} |\mathbf{e}_1^H \mathbf{s}|^2 = \arg \max_{f \in \mathbb{R}, k \in \mathbb{Z}} \frac{1}{N} \left| \sum_{k=0}^{N-1} s[k] e^{(-j2\pi f k)} \right|^2. \quad (3.36)$$

Um die Effektivität eines statistischen Schätzers zu beschreiben, bedient man sich der Cramer–Rao–Ungleichung [54]. Diese Ungleichung liefert für jeden Schätzer eine untere Schranke für die Varianz des Schätzers. Schätzer, deren Varianz sich im Bereich der unteren Schranke befinden, werden dabei als optimal oder effizient bezeichnet (siehe Kap. 3, in [54]). Für Gl. 3.24 und $P = 1$ berechnet sich diese untere Schranke für die Varianz von \mathbf{A}_1 zu (ohne Herleitung)

$$\text{var}(\mathbf{A}_1) \geq \frac{\sigma_n^2}{2N}. \quad (3.37)$$

Mit den zuvor aufgeführten Formeln wurde gezeigt, dass sich auf der Basis eines MLE harmonische Signale in einem mittelwertsfreien WSS über ein Korrelationsverfahren optimal abschätzen lassen. Mittels der Korrelation ist es damit relativ einfach, harmonische Strukturen zweier mittelwertsfreier Signale \mathbf{s}_1 , \mathbf{s}_2 aufzuzeigen. Sind beide Signale statistisch unabhängig von einander, so reduziert sich die Energie drastisch (theoretisch zu Null), wie es schon die zuvor gezeigte Berechnung lieferte.

In dem nun folgenden Teil wird auf Basis der Korrelationstechnik ein weiterer Schritt

aufgebaut, mit dem sich diese Technik darüber hinaus nochmals verbessern lässt, siehe [114].

Das Wesentliche dieser zusätzlichen Berechnung liegt in der Idee, das stochastische Signal $\mathbf{s}[\cdot]$ überlappend zu korrelieren und anschließend die Teilergebnisse zu mitteln. Ausgehend von einem Signal der Länge N mit $\mathbf{s}[i]$, $i \in [0, \dots, N-1]$ soll dieses in die Teilsignale \mathbf{s}_k mit k , $k \in [1, \dots, K]$ untergliedert werden. Jedes Signal \mathbf{s}_k besitzt dabei die einheitliche Länge L . Unter Berücksichtigung einer 50% Überlappung ergibt sich folgende Notation

$$k = 1 : s_1 = s[0, L-1] \quad (3.38)$$

$$k = 2 : s_2 = s[\frac{1}{2}L, \frac{3}{2}L-1] \quad (3.39)$$

$$k = 3 : s_3 = s[L, 2L-1] \quad (3.40)$$

$$k = 4 : s_4 = s[\frac{3}{2}L, \frac{5}{2}L-1] \quad (3.41)$$

$$\vdots \quad (3.42)$$

$$k = K : s_K = s[(K-1)\frac{L}{2}, (K-\frac{L}{2}-1)]. \quad (3.43)$$

Für $k = K$ und konstantem L ergibt sich demnach, dass $K - \frac{L}{2} = N - 1$ ist. Wie schon zuvor bei der gefensterten Fouriertransformation beschrieben, kann das Signal \mathbf{s} nicht ohne weitere Hilfsmittel in die Teilsequenzen \mathbf{s}_k gegliedert werden. Um dies dennoch zu erreichen, werden wieder so genannte Fensterfunktionen $\gamma(\cdot - \tau)$ definiert (in Analogie zur gefensterten FFT). Thematisch kann dieses Verfahren auch in Abb. 3.1 gesehen werden. Gemäß der Empfehlung aus [114] eignet sich für diese Fensterung $\gamma(\cdot - \tau)$ folgende Funktion

$$\gamma[\tau] = 1 - \left(\frac{\tau - \frac{L-1}{2}}{\frac{L+1}{2}} \right)^2, \quad \text{mit } \tau \in [(k-1)\frac{L}{2}, (k-\frac{L}{2}-1)] \text{ und } k \in [1, \dots, K]. \quad (3.44)$$

Die zu dieser Funktion der Gl. 3.44 zugehörige FT $\Gamma(f) = \mathcal{F}\{\gamma[\tau]\}$ lässt sich nun wie folgt

approximativ

$$\Gamma(f) \approx \frac{1}{LU} \left\{ \frac{2}{\pi^2(L+1)f^2} \left(\frac{\sin((L+1)\pi f)}{(L+1)\pi f} - \cos((L+1)\pi f) \right) \right\}^2 \quad (3.45)$$

berechnen. Dabei lässt sich durch variieren von L in Gl. 3.45 $\Gamma(f)$ nur in der horizontalen Dimension verändern und die Halbbandbreite Δf beträgt für die Funktion $\Gamma(f)$

$$\Delta f \approx \frac{1,16}{L+1} \quad (3.46)$$

[114]. In Gl. 3.45 definiert die Variable U die normierte Energie im Signal γ , die nach Gl. 3.49 entsprechend bestimmt werden kann. Basierend auf die Parseval–Planacherel–Gleichung gilt, dass das Innenprodukt oder Skalarprodukt zweier Funktionen $f(t)$, $g(t)$ gleich dem Innenprodukt der Koeffizienten ihrer Fouriertransformierten ist. Seien f und g stückweise stetig und T –periodische Funktionen mit den komplexen Fourierkoeffizienten $c^f(i)$ und $c^g(i)$, so gilt nach dieser Gleichung (siehe [107])

$$\sum_{i=-\infty}^{\infty} c^f(i) c^g(i)^* = \frac{1}{T} \int_0^T f(t) g^*(t) dt. \quad (3.47)$$

Basierend auf der Gl. 3.47 spezialisiert die Parseval–Gleichung den Energieinhalt einer stückweise stetigen und T –periodischen Funktion $f(t)$ analog zu

$$\sum_{i=-\infty}^{\infty} c(i) c(i)^* = \frac{1}{T} \int_0^T |f(t)|^2 dt. \quad (3.48)$$

Demnach befindet sich die Energie eines Zeitsignals in der Quadratsumme der Entwicklungskoeffizienten ihrer fouriertransformierten Abbildung wider [58], [107]. Analog der Gl. 3.48 wird nun die Energie U des Fensters γ in Gl. 3.44 mit der Länge L folgender Maßen definiert

$$U = \frac{1}{L} \sum_{i=0}^{L-1} |\gamma[i]|^2. \quad (3.49)$$

Da die Faltung mit dem Fenster γ mit $L/2$ überlappend ausgeführt wird und gleichzeitig auch die ursprüngliche Energie im Signal nicht verändert werden darf, muss Gl. 3.48 noch mit einem Faktor L/U bewertet werden [114]. Analog zur gefensterten FFT, erhält man für diskrete Signale die analoge Darstellung der gefensterten Z-Transformation

$$P_k^\gamma(f) = \frac{1}{L} \sum_{i=0}^{L-1} s_\gamma[i] z^{-i}. \quad (3.50)$$

Interpretiert wird Gl. 3.50 als das Innenprodukt des Signals $s[i]$ mit der Fensterfunktion $\gamma[t - \tau]$ und der anschließenden Z-Transformation. Der Index $k \in [1, K]$ wiederum definiert die jeweilige Sequenz, siehe Gl. 3.38ff. Gleichzeitig kann ersehen werden, dass diese Gl. 3.50 große Ähnlichkeiten als optimaler Schätzer für die Berechnung von harmonischen Strukturen in einem verrauschten Hintergrund hat [54], siehe Gl. 3.36, $\arg \max_{f \in \mathbb{R}, k \in \mathbb{Z}} \frac{1}{N} \left| \sum s[k] e^{(-j2\pi f k)} \right|^2$. Nun liegt es nahe mit Gl. 3.50 alle $P_k^\gamma(f)$ für $k \in [1, K]$ zu berechnen und das Ergebnis im Spektralbereich zu mitteln. Verfolgt man diesen Ansatz, so wird damit die neue Größe Φ_{ss}^γ mit der Beziehung

$$\Phi_{ss}^\gamma = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K \frac{L}{U} P_k^\gamma(i). \quad (3.51)$$

Um diese neue Variable Φ_{ss}^γ im gesamten Text fortlaufend einen einheitlichen Namen zu geben, wird das neue Maß mit der Bezeichnung *averaging powerspectra emissions* - *APE* definiert. Abgeleitet wird dieser Name aus dem Vorgang, dass die einzelnen korrelierten Powerspektren gemittelt werden, um im physiologischen Falle eine OAE im gemessenen Signal nachweisen zu können.

Eine weitere, interessante Betrachtung über die energetischen Zustände im Zeitsignal s gegenüber dem Energiewert in der berechneten Größe APE führt über die Bestimmung der Varianz bzw. deren Verhältnis. Durch die Mittelung des Signals über K Segmente verringert sich auch die Varianz entsprechend [114]. Im direkten Vergleich der $\text{var}\{P_k^\gamma(f)\}$

zur $\text{var}\{\Phi_{ss}^\gamma\}$ kann nach [114] folgende Beziehung hergestellt werden

$$\text{var}\{\Phi_{ss}^\gamma(f)\} = \text{var}\{P_k^\gamma(f)\} \cdot \frac{1 + \frac{2}{9} - \frac{2}{9K}}{K}. \quad (3.52)$$

Ausgeklammert und approximiert ergibt dies den Wert

$$\text{var}\{\Phi_{ss}^\gamma(f)\} = \frac{11}{9K} \cdot \text{var}\{P_k^\gamma(f)\}. \quad (3.53)$$

Der Faktor $11/9$ verglichen mit dem Faktor 1 für nicht überlappende Segmente, verringert demnach die Varianz im Signal [114]. Obwohl sich die Varianz mit steigendem K verringert, ist deren Wert jedoch nach unten hin durch technische Reglementierungen begrenzt. So kann zum Beispiel das Signal nicht unendlich lang sein oder das Intervall L nicht zu klein bestimmt werden. Auch die Überlappung hat bei $L/2$ ein Maximum erreicht [114]. Vergleicht man jedoch die absolute Anzahl der Segmente K bei nicht überlappender mit der überlappenden Ausführung, so ist dies bei $L/2$ nochmals eine weitere Verringerung um $\frac{2N}{L} - 1 \approx \frac{2N}{L}$. So wird der Faktor $11/9$ nochmals verdoppelt und berechnet sich demnach zu $22/9$. Basierend auf die zuvor aufgeführte Rechnung kann nun folgender Vergleich durchgeführt werden. Ausgehend von einer 4,2 Sekunden dauernden Sequenz $\mathbf{n}[\cdot]$ mit $T_s = 1/f_s = 1/38,4 \text{ kHz}$ wird das darin enthaltene, offsetfreie (zero-mean) WSS $\mathbf{n}[i]$ mit einer Energie von 1 bzw. 0 dB definiert. Wird dieses Signal $\mathbf{n}[i]$ nun in Einzelsequenzen von 250 ms zerlegt und gemäß der Notation $1/K \sum \mathbf{n}_i$ gemittelt (wie in [46] beschrieben), so erhält man eine Signalenergie von $-12,3 \text{ dB}$ (berechnet mit Gl. 3.4 bzw. Gl. 3.7 auf der Basis von 17 Mittelungen). Dem gegenüber beträgt die Energie des mit dem APE-Schätzers Φ_{ss}^γ analysierten Signals $-42,94 \text{ dB}$ (berechnet mit Gl. 3.51). Nach dem Ansatz von Cramer-Rao ergibt sich für dieses Signal $\mathbf{n}[i]$ gemäß Gl. 3.37 eine minimalste Energie E_{\min} von $-45,15 \text{ dB}$. In der nachfolgenden Tab. 3.1 ist dieser Vergleich übersichtlich dargestellt:

Tabelle 3.1: Vergleich SNR

	$\mathbf{n}[i]$	E_{min}	Φ_{ss}^γ	$1/K \sum \mathbf{n}_i$
Energie	0 dB	-45,15 dB	-42,94 dB	-12,3 dB

3.2 Messaufbau und Sound-Kalibrierung

Wie schon zuvor aufgeführt sind DPOAE Signale von sehr kleiner Spannungsamplitude, die mit einem empfindlichen Mikrophon aufgezeichnet werden. Um dieses Emissionssignal nicht noch stärker zu verwaschen, sind zusätzliche Rauschquellen zu vermeiden. Grundsätzlich wurden für diese Arbeit die Einflussfaktoren Soundkarte und Spannungsversorgung der DPOAE Sonde näher untersucht. Bei der Auswahl der Soundkarte zeigte sich, dass sich hierfür ein Laptop der Firma Sony gegenüber der Standardsoundkarte des Computers bzw. der gesonderten Soundkarte des Herstellers TerraTec, Typ Aureon 5.1 PCI (im Computer eingebaut) am Besten eignet. Als Vergleichsmerkmal wurde dabei die errechnete Energie im gemessenen Mikrophonsignal benutzt. Dieses Systemrauschen wurde mittels einer 5 s langen Wave-Datei, die einen Nullvektor beinhaltet (alle Elemente in dieser mit Matlab erzeugten Datei hatten den Wert Null) und bei maximaler Verstärkung am Audioausgang des Computers erfasst. Das so mit dem Mikrophon erfasste Signal in einer rauscharm gedämmten 2 cm^3 Hülse ist demnach nur von dem Systemrauschen der Soundkarte des PC und vom gpah (Gerät der Fa. gtec, Österreich - siehe Abb. 3.2) abhängig (bei gleichartiger Spannungsversorgung des Mikrophons und gleicher DPOAE-Sonde). Die nachfolgende Abb. 3.1 zeigt dabei den Vergleich des vor genannten Sachverhaltes. Im oberen Teilbild der Abb. 3.1 wird das gesamte Spektrum des Grundrauschens der unterschiedlichen Soundkarten im Frequenzbereich von 200 Hz bis 18 kHz gezeigt. Die rote Linie stellt dabei das Ergebnis der Soundkarte des Laptops und die blaue Linie das der Soundkarte des PCs dar. Man erkennt deutlich den Unterschied im Frequenzbereich von 300 Hz und 5 kHz, wel-

cher im unteren Teilbild detailliert gezeigt wird. Neben einem Offset von etwa 5 dB sind im Spektrum der Soundkarte aus dem PC noch weitere harmonische Anteile im Abstand von 100 Hz erkennbar. Wie deutlich erkennbar ist, weist der Laptop Vaio vom Hersteller Sony

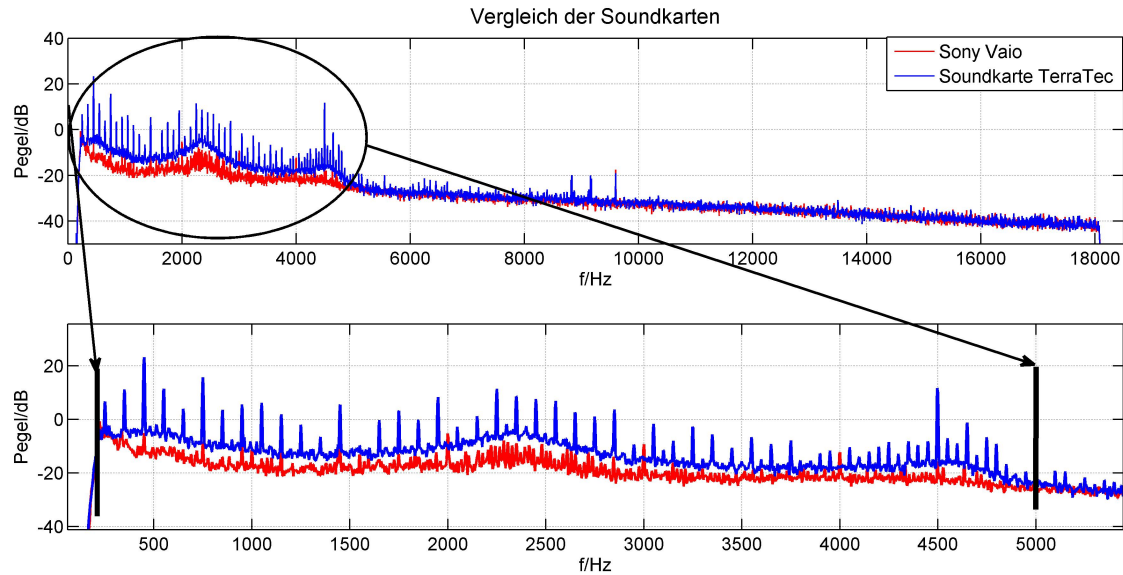


Abbildung 3.1: Im Vergleich dargestellt das Spektrums des Grundrauschens der Soundkarte aus dem Laptop (rote Linie) und der Soundkarte aus dem PC (blaue Linie). Das obere Teilbild zeigt dabei den gesamten Frequenzbereich von 200 Hz bis 18 kHz und das untere Teilbild den Frequenzbereich von 200 Hz bis 5 kHz . Die y-Achse skaliert dabei in beiden Teilbildern den Pegel in dB .

die geringste Rauschenergie E_n im gemessenen Signal auf. Dieser mit einem Intel 2 GHz core 2 duo Prozessor ausgestattete Rechner besitzt dabei eine low-noise Soundkarte (Audio Codec: Realtek ALC 260, Complaint Standard: DirectSound 3D with high definition audio features). Die Berechnung der maximalen Rauschenergie E_n für diesen Laptop mittels Gl. 4.1 ergab für den Frequenzbereich $f \in [8, 18]\text{ kHz}$ einen Wert von $3.578 \cdot 10^{-12}\text{ V}^2$. In der spektralen Ebene brachte die Anwendung der Gl. 3.51 einen Wert Φ_{ss}^γ von maximal -32 dB bei $f = 8\text{ kHz}$ bzw. -42 dB bei $f = 18\text{ kHz}$. Legt man einen Mindestsignalrauschabstand von 6 dB zugrunde, so liegen die theoretischen Grenzen der Auflösung zwischen $f = 8\text{ kHz}$ und $f = 18\text{ kHz}$ bei -26 dB bis -36 dB . Neben diesen physikalischen Grenzen besitzt der zuvor benannte Laptop einen 17 Zoll großen Monitor, der die Bedienung der speziell

für diese Anwendung entwickelten graphischen Bedien- und Anzeigeoberflächen erleichtert und das System portabel macht (klinikübergreifender Einsatz).

Um den Einfluss verschiedener Spannungsversorgungen für die DPOAE-Sonde zu prüfen, wurden unterschiedliche Energieversorgungen getestet. Nach dem Medizinproduktegesetz (MPG) dürfen nur Netzteile hierfür verwendet werden, deren Zulassung dies so vorsieht. Solche Spannungsversorgungen, die aus der $230\text{ V} \sim$ Netzspannung eine Schutzkleinspannung nach EN 61140 bzw. für die medizinische Produkte nach EN 60601-1 produzieren, werden heute üblicherweise mit Schaltnetzteilen betrieben. Diese Technik erlaubt eine fast gleich bleibende Ausgangsspannung, was bei dem Betrieb von elektronischen Geräten sehr wichtig ist. Diese Ausgangsspannung ist dabei auch bei sich stark ändernder Belastung und bei Schwankungen der Netzspannung stabil. Bautechnisch haben diese Netzteile wiederum den Vorteil, dass der Wirkungsgrad von ca. 90% (gegenüber ca. 50% bei herkömmlicher Technik) eine sehr kompakte Bauweise erlaubt. Wesentliche Nachteile solcher Schaltnetzteile sind die produzierten Oberwellen (engl. *switching noise*), die durch das ständige hin und her Schalten der elektronischen Bauteile (z.B. Thyristoren, IGBT, MOSFET) bis in den Frequenzbereich von mehreren MHz entstehen [120]. Zur Prüfung, welche Spannungsversorgung sich für die DPOAE Sonde am Besten eignet, wurde sowohl ein handelsübliches Netzteil, als auch ein nach MPG zugelassenes Netzteil getestet. Da jedoch beide Netzteile ein erhebliches Rauschen produzieren, welches im Spektrogramm deutlich sichtbar ist, wurde die Energieversorgung der Sonde mittels einer 9 V Zink-Kohle Batterie sichergestellt. Diese Art der Versorgung hat den Vorteil, dass keine zusätzlichen Interferenzen aus dem Netz bzw. von elektronischen Bauteilen ausgehen. Nachteilig ist hier nur der zeitlich begrenzte Betrieb einer Batterie. Durch den hohen Innenwiderstand des Mikrophons (liegt im Bereich von etwa $40\text{ k}\Omega$) ist jedoch die relative Nutzungszeit akzeptabel (Austausch etwa alle 4 Wochen). Über eine kleine separate Platine, die sich EMV-geschützt in einem Aluminiumkasten befindet, wird neben allen Anschlüssen auch die konstante Spannungs-

versorgung für das Miniaturmikrophon in der DPOAE-Sonde bereitgestellt, siehe Abb. 3.2.

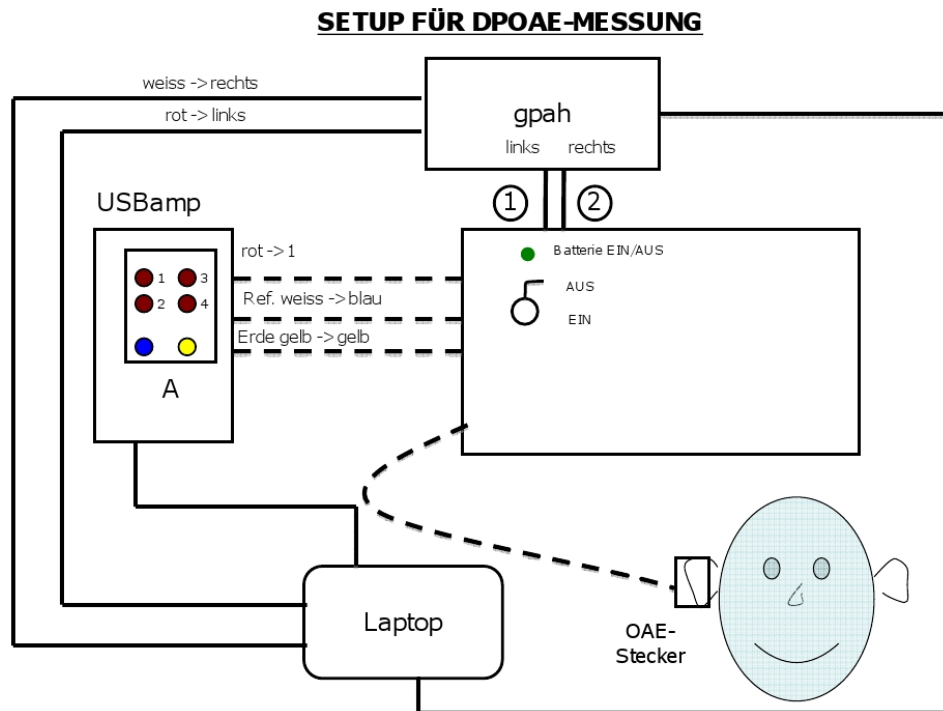


Abbildung 3.2: Schematischer Messaufbau für die hochtonausgelöste DPOAE Messung.

Als Verstärker wird ein 24-bit (theoretischer Dynamikbereich von ≈ 144 dB) A/D Wandler mit einer Abtastrate von $38,4$ kHz (USBamp, g.tec, Graz, Österreich) eingesetzt. Die dB-genaue Einstellung des Stimulusreizes erfolgt über einen programmierbaren (in 1 dB-Schritten) Pegelabschwächer (gpah, g.tec, Graz, Österreich). Zentral gesteuert werden sowohl die Messung als auch Stimulusapplizierung über den Laptop. Als DPOAE Sonde fungiert eine handelsübliche UGD-Sonde (ILO 292, Otodynamics, Hatfield, UK). In dieser Sonde befinden sich zwei Subminiaturlautsprecher ED 3046 (Knowles Electronics, Inc., Itasca, Illinois, USA), die in Verbindung mit zusätzlichen Komponenten einen Frequenzbereich von bis zu 20 kHz und dabei einen Schalldruckpegel von über 80 dB/SPL

aufweisen (Knowles Electronics, technical bulletin TB20). Das EM 3346 Elektret Kondensatormikrophone (Knowles Electronics) in der UGD Sonde ist für die Messung von Frequenzen bis 10 kHz geeignet (Knowles Electronics, EM series data sheet). Die maximale Emissionsfrequenz f_{dp} bei der Frequenzzuordnung $2f_1 - f_2$ beträgt bei der Stimulation mit $f_2 = 18\text{ kHz}$ $f_{dp} = 12\text{ kHz}$. Obwohl die Sonde laut Hersteller nur bis zu einer Frequenz von 10 kHz eingesetzt wird (nach Angaben von Pete Bray, Otodynamics, UK), zeigten durchgeführte Referenzmessungen, dass die Sonde auch oberhalb dieser Limitation perfekt arbeitet. Entsprechende Referenz- und Kalibriermessungen wurden von der Firma Ulrich Keller, Weinheim an der DPOAE Sonde durchgeführt. Hierzu wurde die UDG Sonde über einen Kuppler an das künstliche Ohr Typ 4157 mit dem Sensortyp 2669 angeschlossen und die Schalldruckpegel der Reintöne vom Laptop über das Pegelmessinstrument angezeigt und notiert (alle Komponenten von Brüel & Kjær, Naerum, Denmark). Die bei dieser Kalibriermessung festgehaltenen, maximalen Schalldruckpegel in Abhängigkeit des Reintones spiegeln dabei eine konstante Ausgangsspannung wider (Abb. 3.3). In der Abb. 3.3 ist das Ergebnis dieser Kalibriermessung der Wandler 1 und 2 frequenzspezifisch graphisch dargestellt. Dabei zeigt die y-Achse den gemessenen maximalen Schalldruckpegel in dB/SPL und die x-Achse die Frequenz in kHz .

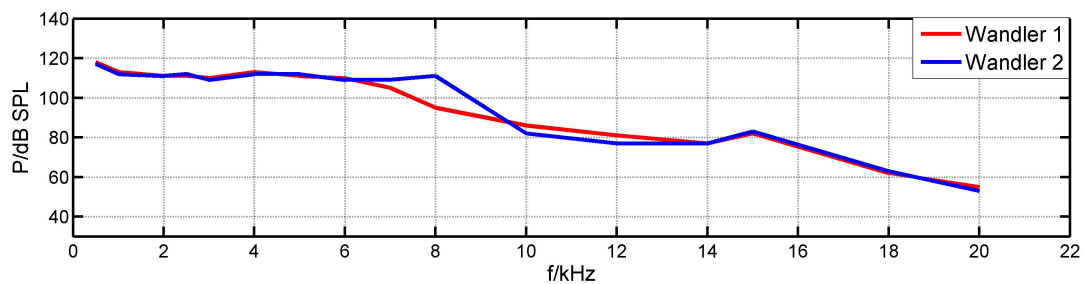


Abbildung 3.3: Frequenzabhängige Darstellung der maximalen Schalldruckpegeln der in dem DPOAE Stecker befindlichen akustischen Wandler W1 und W2. Die y-Achse skaliert den Schalldruckpegel in dB/SPL und die x-Achse die Frequenz in kHz .

Sämtliche Reintöne wurden frequenzgenau digital mit einer Abtastrate f_s von $44,1\text{ kHz}$ und einer Auflösung von 16 Bit und einer An- und Abstiegsflanke von $0,5\text{ s}$ (Empfehlung

aus [122]) erzeugt. Die Qualität dieser Töne, die über die Soundkarte des Laptops generiert werden, wurden kanalabhängig in der Frequenz und der Spannung (true RMS) mittels dem geeichten Meßinstrument Escort 3136 A kontrolliert und die Qualität sichergestellt. Wie aus der Abb. 3.3 ersichtlich, kann bis zu einem Frequenzbereich von 14 kHz ein Pegel von 70 dB/SPL und bei 18 kHz noch ein Pegel von 60 dB/SPL appliziert werden. Dies bedeutet, dass zur Beschallung mit einem Pegel von 60 dB/SPL bei 14 kHz eine Dämpfung von 5 dB und bei 18 kHz eine Dämpfung von 0 dB eingestellt werden muss. Da jedoch bei einer geringen Dämpfung am *gpah* das niederfrequente Systemrauschen einen leisen Höreindruck erzeugt, wurden für die akustische Stimulation folgende Pegelwerte vordefiniert: bis $f_2 \leq 12\text{ kHz}$ wird mit konstantem Pegel $P_1 = P_2 = 65\text{ dB/SPL}$ und für Frequenzen $f_2 > 12\text{ kHz}$ der Pegel $P_1 = 65\text{ dB/SPL}$ bzw. $P_2 = 55\text{ dB/SPL}$ beschallt. Somit ergibt sich für alle Messungen eine einheitliche Spannung am Audioausgang des Laptop, die patientenunabhängig ist und nur von der Kalibrierung des Systems abhängt. Gemäß Empfehlung aus [105] wird diese Messmethode auch als *iso-driver-voltage conditions* bezeichnet.

Nach der, wie zuvor beschriebenen Methode durchgeführten Kalibrierung des Systems wurden anschließend die im Mikrophon des DPOAE-Steckers gemessenen Spannungsverläufe analysiert und gemäß der Gl. 3.51 der Wert Φ_{ss}^γ frequenzabhängig kalkuliert. Somit diene diese Messung auch als Negativkontrolle, siehe folgende Abb. 3.4. In der Abb. 3.4 wird die spektrale Antwort des Hohlkörpers, die über zwei Primärtöne stimuliert wurde, gezeigt. Neben den Spektrallinien von f_1 und f_2 , mit $f_2 \in [0,5 \cdots 18]\text{ kHz}$, sowie $f_2/f_1 = 1, 2$, wurde auch die zugeordnete Linie der Frequenz $2f_1 - f_2$ markiert. In allen Teilbildern der Abb. 3.4 ist die x-Achse in kHz und die y-Achse in dB skaliert. Einen genauen Überblick über die benutzten Frequenzen der Stimuli und die sich ergebenden multifrequenten Emissionen der OHCs können in der Abb. 4.7 gesehen werden.

Es zeigt sich, dass in allen diesen Referenzmessungen die Größe Φ_{ss}^γ bei der jeweils zugeordneten Frequenz $f_{dp} = 2f_1 - f_2$ keinen vom Grundrauschen signifikant höheren Wert besitzt. Wie schon zuvor beschrieben, produzieren Soundkarten und Netzteile deterministisches Rauschen, was sich auch auf das Analysesignal superponiert auswirkt. Des Weiteren produzieren ganzzahlige Frequenzkomponenten bezogen auf die Samplefrequenz in der Wavedatei ebenfalls harmonisches Rauschen im Messsignal. Um keine falsch positiven Werte vorzutäuschen, wurden Frequenzen von f_2 und f_1 gewählt, deren Verzerrungsprodukte f_{dp} nicht mit den vor genannten Störsignalen interferieren.

Eine Kalibrierung des Messergebnisses konnte wegen fehlendem Datenblatt des Herstellers über die Empfindlichkeit des Mikrophons der Sonde nicht vorgenommen werden, da das Mikrophon für Frequenzen oberhalb von 8 kHz nicht eingesetzt wurde. Darüber hinaus besitzen Schallwellen im Hochtonbereich Wellenlängen, die sich in der Größenordnung der Ohrgeometrie befinden. Hiervon ausgeschlossen ist die Kalibrierung der Schallwandler, die sich in einem akustischen Koppler referenzieren lassen. Für den Fall, dass der Schalldruckpegel am Kalibrieremikrophon des Kupplers den gleichen Wert besitzt, wie beim Übergang vom Wandler zur Luft, kann das Sondenmikrophon ebenfalls kalibriert werden (dies ist jedoch nur im unteren Frequenzbereich möglich [105]). Aus diesen Gründen (unbekannte, frequenzabhängige Empfindlichkeit des Mikrophons, stehende Wellen) haben die gemessenen Pegel der Stimuli in Abb. 3.4 nicht den Pegelabstand zueinander, welcher auf der Basis der Kalibrierung eingestellt wurde. Als gute Abschätzung zur Messung kann jedoch die Abb. 3.4 genutzt werden.

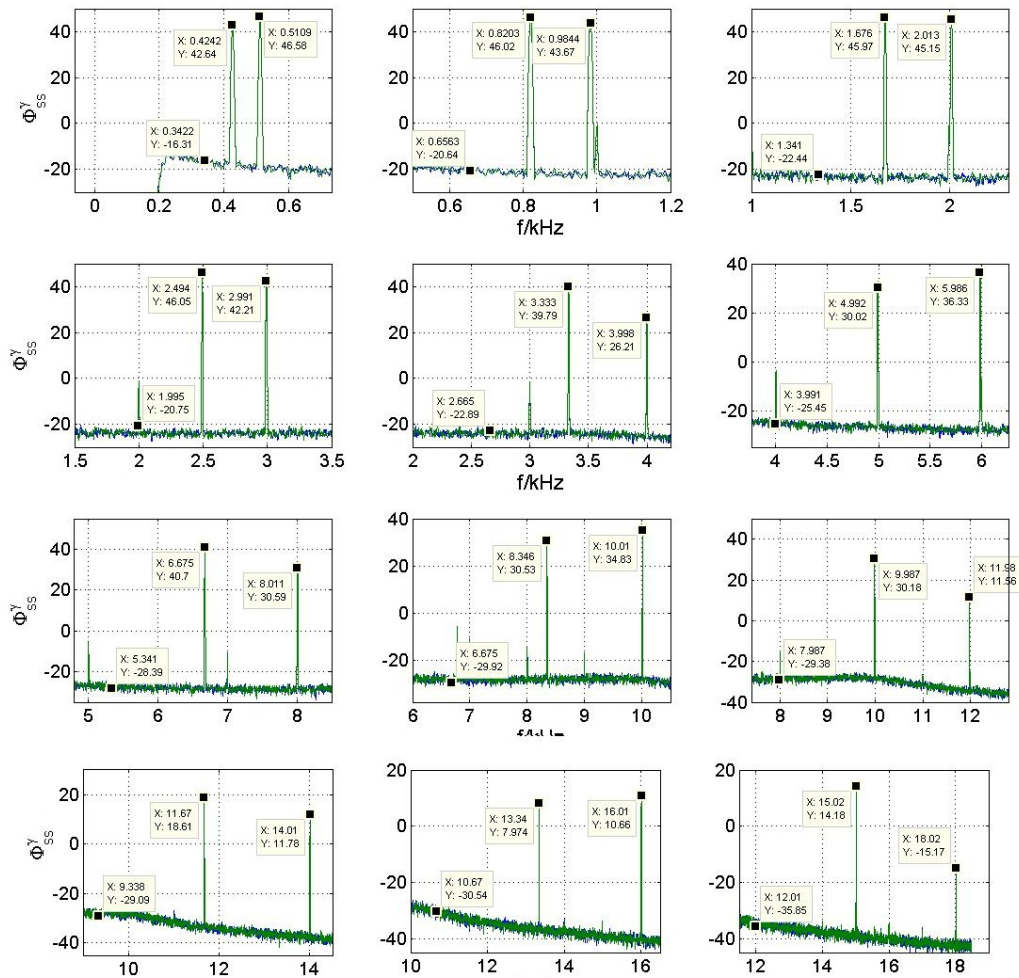


Abbildung 3.4: Darstellung der analysierten Werte von Φ_{ss}^{γ} in Gegenwart zweier Primärtöne, wie sie zur Auslösung von DPOAE genutzt werden. Auf der x-Achse wird der Frequenzbereich von $f_2 = 0,5 kHz$ bis $18 kHz$ aufgetragen (gemessen wurde in dem Kuppler zur Kalibrierung der Wandler. Die y-Achse wurde in dB skaliert.

3.3 Probanden und Einschlusskriterien

Für die DPOAE Messungen wurden 20 Ohren von 10 normalhörigen Probanden (\bar{x} 24 Jahre, σ 2,13 Jahre, 8 weiblich, 2 männlich) genutzt. Alle Probanden hatten keine Ohrerkrankungen und ein normales Hörvermögen mit einem maximalen Hörverlust bis 15 dB/HL im Frequenzbereich von 125 Hz bis 12 kHz bzw. maximal 25 dB/HL im Frequenzbereich oberhalb von 12 kHz bis 18 kHz. Die Beweglichkeit des Trommelfells wurde mittels dem Tympanometer (Aurictec AT335, Hamburg) kontrolliert, um ein normgerechtes Verhalten zu prüfen, welches für die Messung von OAE besonders wichtig ist. Zur Kontrolle der Hörschwelle im Hochtonbereich > 12 kHz wurde ein für diesen Zweck speziell konfiguriertes Programm entwickelt, welches über eine graphische Bedienoberfläche verfügt. Das für die Messung nötige Anschlussschema zeigt die Abb. 3.5. Der für die Ausführung der Messung

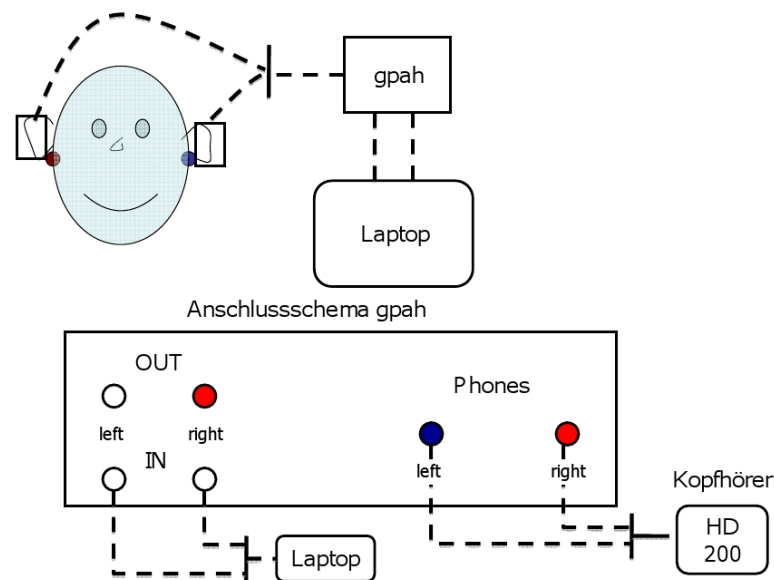


Abbildung 3.5: Schematische Darstellung des Messaufbaus für die Hochtonaudiometrie, für $f > 12$ kHz.

nötige Laptop (Vaio, Sony) und der programmierbare Abschwächer (gpah, g.tec, Graz, Ös-

terreich) sind die gleichen, wie sie auch zur hochtonausgelösten DPOAE Messung genutzt werden, vergleiche hierzu Abb. 3.2. Appliziert wurden diese Reintöne über den Kopfhörer HD200 (Sennheiser, Wedemark, Germany). Die komplette Messeinrichtung wurde vor der audiometrischen Messung mittels einem künstlichen Ohr, Typ 4153 (Brüel & Kjær, Naerum, Denmark) und dem dazugehörigen Sensor (Mikrophon), Typ 4192 (Brüel & Kjær, Naerum, Denmark) kalibriert. Zusammen mit dem Schallpegelmessinstrument Typ 2250 (Brüel & Kjær, Naerum, Denmark) erfüllt diese Ausführung die Norm IEC R303. In der nachfolgenden Abb. 3.6 ist der hierfür genutzte Messaufbau schematisch wieder gegeben. Um die gemessenen $dB/SPL(A)$ -Werte in dB/HL -Werte zu konvertieren, wurde

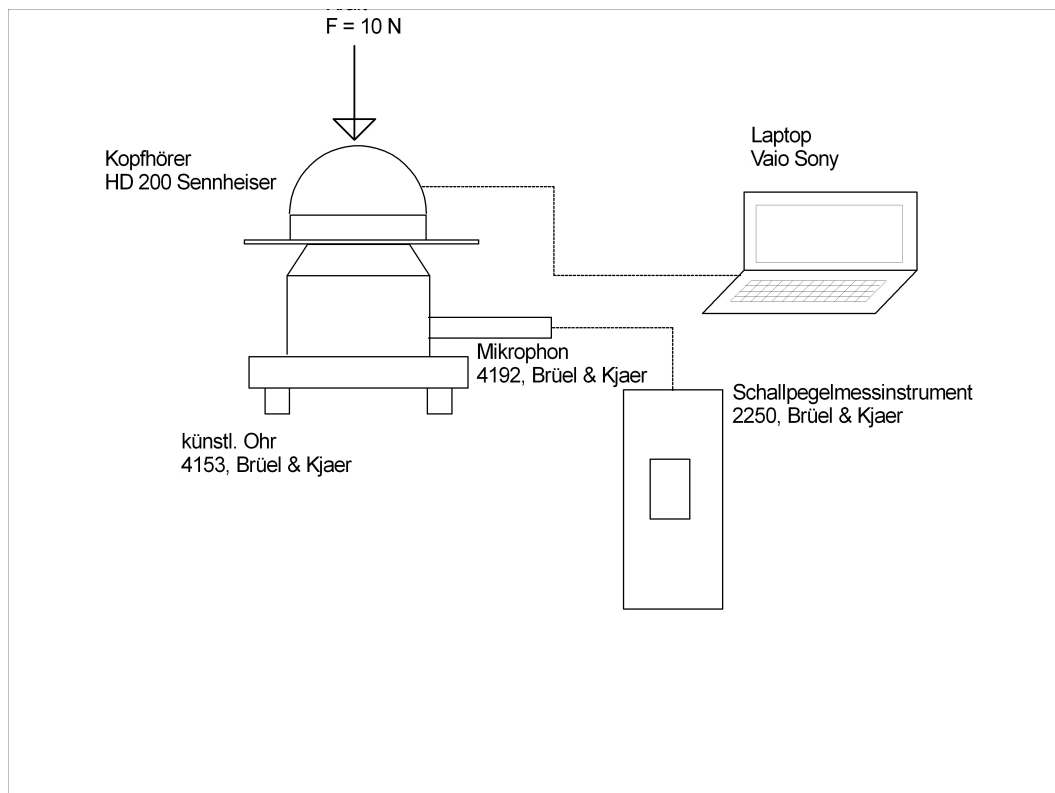


Abbildung 3.6: Schematischer Messaufbau zur Kalibrierung des verwendeten Kopfhörer HD 200 für den Frequenzbereich von 12 kHz bis 20 kHz .

eine Kalibriertabelle der Firma Ulrich Keller, Weinheim, Germany) genutzt⁷. Diese Zusam-

⁷Die Firma Ulrich Keller ist lizenziert, um Kalibriermessungen an Audiometern und audiometrischen Messplätze gemäß dem MPG durchzuführen.

menstellung der Komponenten entspricht dabei der Forderung der DIN EN ISO 389 und erlaubt es damit, referenzierende Beurteilungen des Hörvermögens durchzuführen. Die klinischen DPOAE-Messungen erfolgten bei den Frequenzen $f_2 = 1, 1,4, 2, 2,8$ und 4 kHz mit den Pegeln $L_1 = 65$ und $L_2 = 55 \text{ dB/SPL}$ wobei das Verhältnis $f_2/f_1 = 1,2$ betrug. Verwendet wurde hierfür das Gerät Echoport ILO 292 (Otodynamics, Hatfield, UK). Der Gesundheitszustand des Probanden wurde vor der Messung von einem erfahrenen HNO-Arzt kontrolliert und bestätigt. Alle Messungen wurden in einem schallgedämmten Raum, der auch für die audiologischen Testungen der Klinik genutzt wird, durchgeführt. Alle Probanden oder deren Sorgeberechtigte haben die schriftliche Einwilligung zur Studie geleistet und das Studiendesign entsprach dabei der Deklaration von Helsinki. Für die Studie wurde den Probanden keine finanzielle Entschädigung geleistet.

Bei den Probanden wurden seitenabhängig jeweils 36 DPOAEs von $f_2 = 500 \text{ Hz}$ bis 18 kHz in Abständen von 500 Hz gemessen und analysiert. Das Frequenzverhältnis f_2/f_1 betrug konstant $1,2$ und der Schalldruckpegel wurde einheitlich für Frequenzen mit $f_2 \leq 12 \text{ kHz}$ mit $P_1 = P_2 = 65 \text{ dB/SPL}$ und für Frequenzen $f_2 > 12 \text{ kHz}$ mit $P_1 = 65 \text{ dB/SPL}$ bzw. $P_2 = 55 \text{ dB/SPL}$ festgesetzt. Vor der seitenabhängigen DPAOE Messung wurde der Sondensitz über eine TEOAE-Messung verifiziert. Alle Probanden berichteten nach der Messung, dass alle Stimuli gehört wurden.

Zur automatisierten Registrierung der DPOAE wurde speziell eine graphische Oberfläche entwickelt, deren Hintergrund auf die Struktur eines Simulinkfiles zurückgreift, um die Messdaten automatisch einzulesen und zu analysieren. Die genaue Gestalt dieser Oberfläche kann in Abb. 3.7 ersehen werden. Vom Benutzer sind nur Namen und Geburtsdatum sowie die fortlaufende Messung einzugeben. Über zwei \pm -Tasten kann der Pegel P_1 und P_2 in 1 dB/SPL Schritten getrennt voneinander gewählt werden. Der Pegelbereich ist dabei individuell von 30 bis 70 dB/SPL einstellbar. Entgegen der freien Pegeleinstellung er-

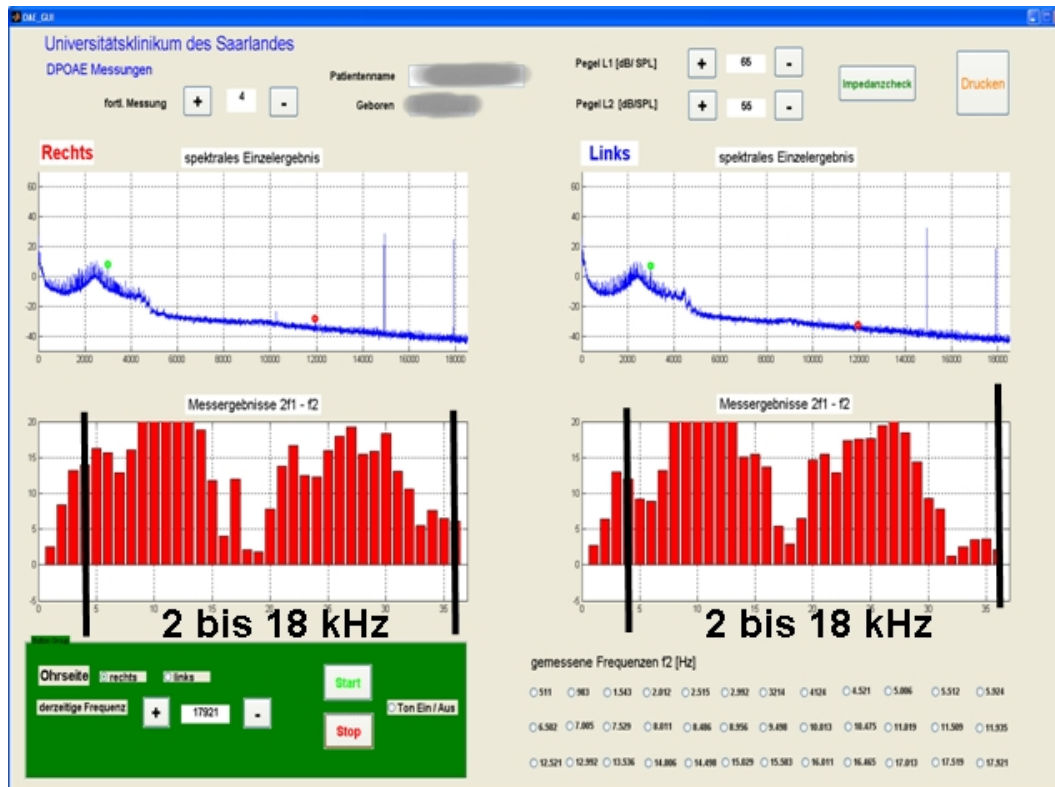


Abbildung 3.7: Screenshot der graphischen Oberfläche zur Messung der hochtonausgelösten DPOAE mit zusätzlicher Kennzeichnung des Frequenzbereiches.

folgt die Frequenzvorwahl von f_2 nur in vordefinierten Werten. Neben den Patienten- und Pegeldaten sind auch alle Rohdaten und analysierten Ergebnisse in einem Strukturfile hinterlegt. Das komplette Programm einschließlich der Oberfläche wurde selbst auf Grundlage von Matlab 2010 (Mathworks) entwickelt.

Messungen am lebenden Tiermodell erfolgten gemäß § 10 des Tierschutzgesetzes auf dem zuvor gestellten und genehmigten Antrag *Anzeige von Eingriffen und Behandlungen an Tieren gemäß § 8a des Tierschutzgesetzes*. Narkotisiert wurde das Tier von einem erfahrenen HNO-Arzt mit entsprechender Expertise und dem Erwerb der entsprechenden Fachkenntnis. Nach der Messung erwachten die Mäuse aus der Narkose und wurden wieder in die universitäre Tierhaltung zurück gebracht.

Kapitel 4

Ergebnisse

In den nachfolgenden Unterkapiteln wird die Leistungsfähigkeit des neuen APE-Schätzers Φ_{ss}^γ , sowie das Verhalten von DPOAE auf geänderte Reizsituationen getestet. Dabei konzentrieren sich die beiden ersten Unterkapitel auf die Analyse von simulierten Daten und in den darauf folgenden Unterkapiteln werden klinische Messungen an Probanden vorgestellt. Abschließend werden noch zwei pathologische Fälle (Lärm und Chemotherapie) und Messungen am Tiermodell gezeigt.

In diesem Zusammenhang wird auch auf eine mit der Kinderonkologie des Universitätsklinikum des Saarlandes unter Leitung von Herrn Prof. Norbert Graf durchgeführte Studie verwiesen [74], deren Umsetzung zuvor von der Ethikkommission des Saarlandes positiv beschieden wurde (Schreiben vom 21.März 2011, Nr. 40/11).

Statistische Analysen wurden mittels einer zweiseitigen ANOVA (analysis of variance) mit einem p-Wert von 0,05 als statistisch signifikantes Niveau durchgeführt. Dabei wurden die unabhängigen Merkmale wie Ohr, Frequenz und Messwiederholung betrachtet. Zuvor

wurde die Varianzverteilung beider Gruppen auf Normverteilung geprüft, ggf. musste bei signifikantem Unterschied die Anzahl der Freiheitsgrade angepasst werden.

4.1 Vergleich der Performance an synthetischen Daten

In diesem Unterkapitel wird auf Basis von synthetisch erzeugten Daten die Leistungsfähigkeit des Algorithmus demonstriert und mit einer herkömmlichen Extraktionsmethode, die mit der Gl. 3.17 definiert wurde, verglichen. In den derzeit verfügbaren klinischen Diagnosegeräten zur Messung otoakustischer Emissionen werden Einzelmessungen zuerst zur Verbesserung des SNR gemittelt, um anschließend dieses Ergebnis mit der Gl. 3.17 in ihre Spektralkomponenten aufzuspalten [46]. Technisch hat dies den Vorteil, dass man einen Algorithmus sowohl für die Messung der TEOAE, als auch für die Messung der DPOAE nutzen kann. Demgegenüber steht jedoch, dass beide Schätzmethoden auf zwei verschiedenen Modellen basieren. Durch die Invarianz der Fouriertransformation bezüglich des Additions- und Linearitätssatzes, siehe Gl. 3.14, ist es unerheblich, ob zuerst die Einzelmessung transformiert wird und anschließend gemittelt oder zuerst gemittelt und dann transformiert wird. Basierend auf dieser Erkenntnis werden die synthetisch erzeugten Daten verglichen. Hierzu wurde eigens im Rahmen dieser Dissertation ein Matlab-Programm entwickelt und implementiert, mit dem der Vergleich automatisiert vollzogen werden kann.

Ausgehend von der Definition der Varianz einer gemessenen Sequenz (siehe hierzu auch Gl. 3.2) $\mathbf{s}[\cdot]$ mit $\mathbf{s}[\cdot] = s[0], s[1], \dots, s[N-1]$

$$\sigma_s^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} (\mathbf{s} - \mathcal{E}\{\mathbf{s}\})^2, \quad (4.1)$$

ergibt sich für das mittelwertfreie Signal $\mathcal{E}\{\mathbf{s} = 0\}$ die vereinfachte Darstellung

$$\sigma_s^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} \mathbf{s}^2. \quad (4.2)$$

Da diese Gleichung auch als eine Form eines Energieinhalts im Signal betrachtet werden kann [11] (dargestellt in Gl. 3.4) wird diese Beziehung für folgende Betrachtung des SNR genutzt. Unter Annahme des superponierten Signals \mathbf{s} mit den Anteilen \mathbf{n} (Rauschanteil) und \mathbf{x} (deterministischer Anteil) lässt sich der SNR im Zeitbereich (fortlaufend mit Index T) mit folgender Gl. 4.3 definieren

$$SNR_T = 10 \lg \frac{\sigma_x^2}{\sigma_n^2}. \quad (4.3)$$

Basierend auf dieser Gl. 4.3 wird zuerst der Vergleich des neuen Algorithmus mit einer herkömmlichen Methode auf Grundlage eines stochastischen Signals beschrieben. Dieser Sachverhalt wird in den Abb. 4.1 und 4.2 näher gezeigt. Für diese Berechnung wird das deterministische Signal \mathbf{x} mit der normierten Amplitude und der mathematischen Beschreibung $\mathbf{x}[\cdot] = A e^{j2\pi f[\cdot] + \phi}$, $A = 1 \mu V$, $f = 8.139 kHz$, $\phi = 0$ über einen Zeitraum von $10 s$ simuliert. Dieser Signalanteil $\mathbf{x}[\cdot]$ wird anschließend mit einem bandbegrenzten, weißen Rauschen (WSS) $\mathbf{n}[\cdot]$ überlagert, welches die Energie $E_n = \sigma_n^2$ besitzt. Das somit konstruierte neue Signal $\mathbf{s}[\cdot]$ (mit $\mathbf{s}[\cdot] = \mathbf{x}[\cdot] + \mathbf{n}[\cdot]$) dient nun als Sequenz für die weitere Berechnung. So zeigt Abb. 4.1A den Amplitudenverlauf in μV des entsprechenden Signals $\mathbf{s}[\cdot]$ im Bereich von $5,524 s$ bis $5,538 s$. Demgegenüber beschreibt Teilbild 4.1B das gleiche Signal $\mathbf{s}[\cdot]$ mit seiner Amplitude in dB im Frequenzbereich zwischen $7.900 Hz$ und $8.400 Hz$. Für diese Transformation wurde eine matlabbasierte 8.192-point FFT genutzt. Mittels der Gl. 4.3 ergibt sich ein SNR_T des Signals $\mathbf{s}[\cdot]$ von $-35.13 dB$. Im Gegensatz zur Abb. 4.1 bildet nun Abb. 4.2 die kalkulierten Ergebnisse als Vergleich der verschiedenen Transformationen ab. Im Einzelnen wird dabei mittels der grauen und mit \diamond gekennzeichneten Linie das Re-

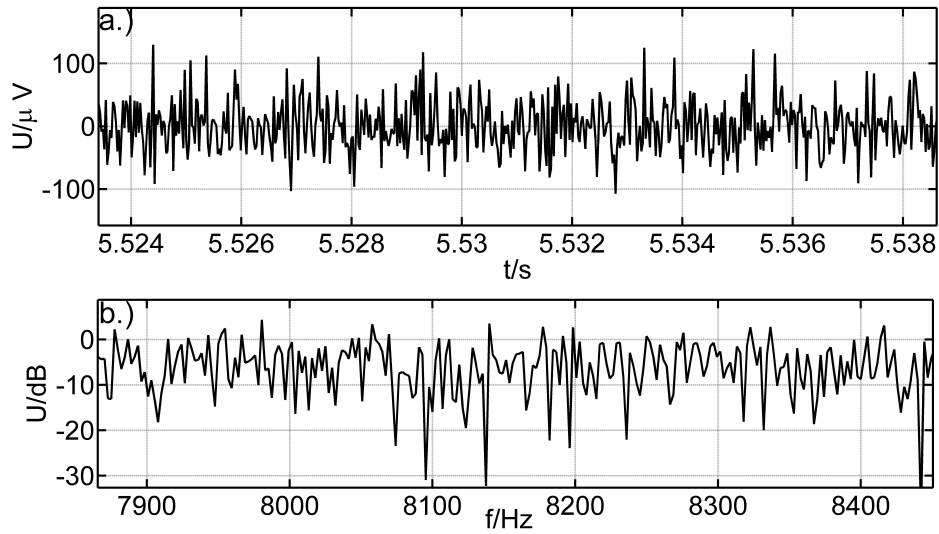


Abbildung 4.1: Darstellung des Amplitudenverlaufes des Signals $s[\cdot]$, A im Zeitbereich und B im Frequenzbereich.

chenergebnis der gefensterten FT $\mathcal{E}\{ |(\mathcal{F}^\gamma s, \cdot)(f)|^2 \} = |(\mathcal{F}^\gamma s)(f)|^2 = \frac{1}{K} \sum |(\mathcal{F}^\gamma s_k)(f)|^2$ gegenüber dem Ergebnis des mit schwarzer Linie und mittels * gekennzeichneten APE-Schätzers Φ_{ss}^γ dargestellt. In den Teilbildern 4.2A und 4.2B ist die x-Achse einheitlich als Frequenz in Hz und die y-Achse als Signalenergie in Abhängigkeit der Frequenz in dB skaliert. Diese Signalenergie konzentriert sich dabei in den Frequenzbändern mit der einheitlichen Differenz df , welche durch die Berechnungsparameter festgelegt wurde. Dabei entspricht die Energie in den Frequenzbändern dem Produkt der Entwicklungskoeffizienten $c(i)$ mit ihrem konjugiert-komplexen Wert $c(i)^*$ der Transformation (siehe Gl. 3.47 und Gl. 3.48 – Parseval-Planacherel-Gleichung). Eine weitere sich hieraus ableitende Eigenschaft dieser Energiebetrachtung ist die Tatsache, dass die Varianz eines mittelwertfreien Signals, welches die Gl. 3.2 bis Gl. 3.4 erfüllt, gleich der gemittelten Summe der Energien ihrer Frequenzbänder ist. Somit lässt sich auch die Signalenergie benachbarter Frequenzbänder einfach bestimmen, was in der späteren Bestimmung des SNR benötigt wird.

Des Weiteren wurde bei dieser Simulation darauf geachtet, dass gleiche Situationen zu Grunde gelegt wurden, wie sie bei der realen Messung von DPOAEs vorkommen. Als Ab-

stand wurde deshalb zwischen zwei Werten im Signal \mathbf{s} eine Zeitkonstante dt definiert, welche dem Reziproken der Samplesfrequenz f_s entspricht ($dt = 1/f_s$). Auch wurden die vom Bioamplifier *USBamp* an den Rechner übertragenen Matlabdaten in der Einheit μV codiert. Somit sind die eingelesenen Vektoren zu den Messungen am Ohr einheitengleich. Als Dimension der FT wurde der konstante Parameter $2^{13} = 8.192$ für beide Berechnungsmethoden gewählt. Die zuvor beschriebene Breite des Frequenzbandes df berechnet sich demnach aus dem Verhältnis von halber Abtastfrequenz f_s und Dimension der FT ($df = f_s/(2 \cdot 8.192)$). Somit ergibt sich eine minimale Frequenzauflösung df mit einem Wert von $2,34 \text{ Hz}$. Um die maximale Anzahl der Teilsegmente K im Signal \mathbf{s} zu steuern, bedarf es einer minimalen Segmentlänge L , welches die Länge N des Signals \mathbf{s} nach Gl. 3.43 ganzzahlig löst. Da zur Berechnung der FT des Signals eine FFT genutzt wird, ist es hilfreich, dass die Dimension der FT und die Teilsignallänge L in einem ganzzahligem Verhältnis stehen. Als guter Parameter für L hat sich der Wert 2^{14} bewährt. Für Werte $L > 2^{14}$ – zum Beispiel 2^{15} – wird eine überproportionale Rechenzeit benötigt, die eine automatisierte Auswertung nicht für sinnvoll erscheinen lässt. Ein kleinerer Wert für L liefert entsprechend der Cramer-Rao-Ungleichung [54] einen schlechteres APE.

Während der Vergleich der Resultate beider Berechnungsmethoden in Abb. 4.2A nicht deutlich erkennbar ist, so wird der Unterschied in der Abb 4.2B deutlich sichtbar. Zum einen hat der APE-Schätzer eine etwa um $1,844 \text{ dB}$ größere Energieamplitude gegenüber dem konventionellen Wert $|(\mathcal{F}^{\gamma_s})(f)|^2$, und zum anderen ist die Varianz in dem Powerspektrum $|(\mathcal{F}^{\gamma_s})(f)|^2$ im Gegensatz zur Varianz im APE-Spektrum um 33% größer, was gleichzeitig auch auf einen höheren Energiewert E_n deutet. Berechnet ergibt dies ein Verhältnis von $\frac{\text{var}(\Phi_{ss}^{\gamma})}{\text{var}(\mathcal{F}^{\gamma_s})} = 0.6724$. Zur Ermittlung der Differenz beider SNR muss zum einen die höhere Energieamplitude im Signal Φ_{ss}^{γ} und zum anderen deren geringere Varianz mit in das

Verhältnis einbezogen werden. Addiert man nun beide Werte im dB Maß, so ergibt sich¹ ein verbesserter SNR von $1,844 \text{ dB} - -1,724 \text{ dB} = 1,844 \text{ dB} + 1,724 \text{ dB} = 3,568 \text{ dB}$.

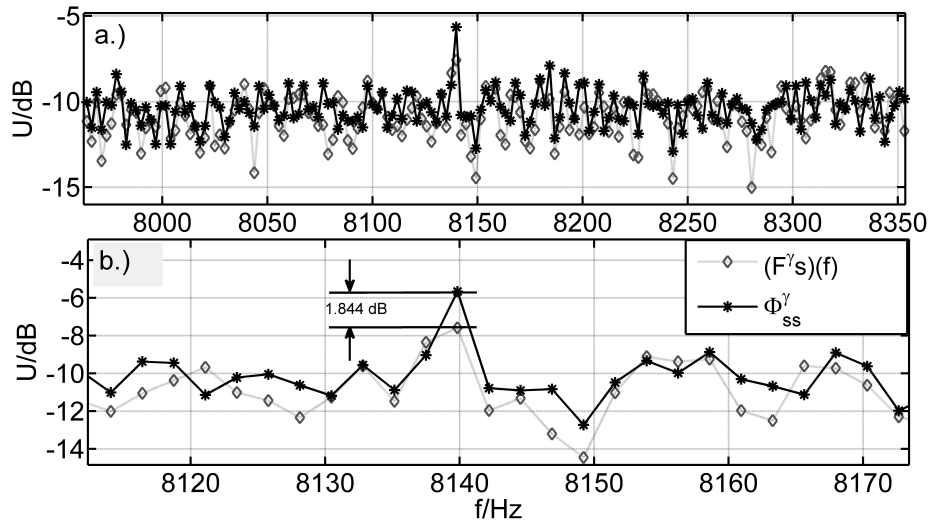


Abbildung 4.2: Vergleich des Berechnungsergebnisses des APE-Schätzers Φ_{ss}^γ , schwarze Linie mit * markierten Punkten mit der herkömmlichen STFT Methode $|(\mathcal{F}^\gamma s)|^2$, graue, \diamond markierte Linie. Die x-Achse zeigt dabei den Frequenzabschnitt im Teilbild A von $8,0 \text{ kHz}$ bis $8,350 \text{ kHz}$ und im Teilbild B von $8,120 \text{ kHz}$ bis $8,170 \text{ kHz}$. Die y-Achsen zeigen gleichermaßen den Energieinhalt im Frequenzband df in der Einheit dB . Die Differenz der geschätzten Energieamplituden des deterministischen Signals (mit $f = 8.139 \text{ Hz}$) zwischen den beiden Methoden beträgt dabei $1,844 \text{ dB}$, wobei die Energie des Rauschanteils im Signal Φ_{ss}^γ um 33% geringer ist, als im Signal $|(\mathcal{F}^\gamma s)|^2$.

Weiterhin fällt auf, dass sich das Maximum beider Berechnungsgrößen Φ_{ss}^γ und $|(\mathcal{F}^\gamma s)|^2$ in den Signalverläufen bei der Frequenz von 8.140 Hz befindet und einen deutlichen Abfall in den Seitenbändern aufweist. Gegenüber dem Ansatz des synthetisch erzeugten Signals s ist dies eine absolute Frequenzabweichung von 1 Hz oder relativ $1,2 \cdot 10^{-2} \%$.

Ausgehend von dem in der Literatur beschriebenen Formalismus zum sicheren Nachweis von DPOAE-Signalen in einem verrauschten Hintergrund wird in der nächsten Simulation das Verhalten beider Berechnungsmethoden bei unterschiedlichen SNR und Frequenzen getestet und dargestellt. Zur Unterscheidung einer sicheren OAE zum benachbarten Grundrauschen wird ein Pegelabstand von mindestens $\geq 6 \text{ dB}$ oder einen dB -Abstand von

¹ $20 \log(0.6724) = -1,724$

mindestens 2σ postuliert [66], [45]. Entsprechend ergibt sich bei einem Abstand von 2σ eine Unsicherheitswahrscheinlichkeit von 4,55 % [11]. Demgegenüber wurde in der nachfolgenden Berechnung ein Abstand zwischen der geschätzten Amplitude des deterministischen Signalanteils und dem benachbarten Rauschanteil von mindestens 3σ zu Grunde gelegt. Dies entspricht einer Unsicherheitswahrscheinlichkeit von $\leq 0,27$ % [11]). Somit ergibt sich folgende mathematische Definition des Ansatzes, welcher mit Gl. 4.4 für die Standardmethode genutzt wird

$$SNR_{STFT} = \max (\mathcal{F}^\gamma s) - \left(\mathcal{E}\{(\mathcal{F}^\gamma s)\} + 3\sigma \right). \quad (4.4)$$

Gl. 4.5 nutzt den selben Ansatz, bezieht sich dabei aber auf den mit der neuen Analyse-methode kalkulierten APE-Schätzer

$$SNR_\Phi = \max \Phi_{ss}^\gamma - \left(\mathcal{E}\{\Phi_{ss}^\gamma\} + 3\sigma \right). \quad (4.5)$$

Zur Ermittlung des für diesen Ansatz benötigten durchschnittlichen Rauschens im Frequenzband Δf , $f \in [f_{dp} - \Delta f, f_{dp} + \Delta f]$ wurde gemäß Empfehlung von [93] ein links- und rechtsseitiger Abstand von $\Delta f = 50 \text{ Hz}$ kalkuliert. Unter Anwendung dieser Betrachtung ergab die durchschnittliche SNR-Berechnung bei dem in Abb. 4.2 gezeigten Energiesignal mit einem SNR_T von $-35,2 \text{ dB}$ einen Wert für die SNR_{STFT} von -0.3363 dB (Gl. 4.4) und demgegenüber einen Wert von $SNR_\Phi = 1.4016 \text{ dB}$ (Gl. 4.5) für den APE-Schätzer. Dies bedeutet, dass der berechnete Wert des deterministischen Signalanteils \mathbf{x} einen Abstand von -0.3363 dB bzw. 1.4016 dB zur 3σ -Grenze des Rauschens besitzt. Ein positiver Unterschied definiert, dass harmonische Signale sich mit einer Sicherheit von 99,73% noch aus einem entsprechende SNR_T extrahieren lassen. Negative Werte wiederum zeigen auf die Unsicherheit der Identifikation. In der nachfolgenden Abbildung 4.3 ist dieser Sachverhalt der methodischen Analyse graphisch dargestellt. Basierend auf

der zuvor beschriebenen Methode zur Überprüfung eines Einzelsignals werden nun für konstante E_n Werte zehn frequenzverschiedene, deterministische Signale \mathbf{x} so darin eingebettet, dass anschließend die Performance beider Schätzmethoden gemäß Gl. 4.4 und Gl. 4.5 verifiziert werden können (gleiche Datengrundlage für unterschiedliche Analysemethoden). Formell ergibt sich für die Kalkulation dieser Sinusfunktionen folgender Ansatz $x[t]$ mit $x_i[t] = A e^{j2\pi f_i t}$, $A = 1$, $i \in [1 \cdots 10]$, $f_i \in [1 \cdots 18 \text{ kHz}]$. Anschließend werden diese Signale mit einem mittelwertfreien WSS überlagert, sodass sich die eingestellten SNR_T Werte (nach Gl. 4.3), wie sie als x-Achse in der Abb. 4.3 definiert sind, ergeben. Zur Einstellung des SNR wurden bei konstanter Amplitude des Sinussignals $A = 1$ zehn verschiedene Energien eines WSS gemäß Gl. 4.2 so bestimmt, dass sich die zur Berechnung von SNR_T , siehe Gl. 4.3, dargestellten Werte $SNR_T \in [-38, -18] \text{ dB}$ ergaben. Resümierend wurden somit zwei 10×10 Matrizen mit den Werten SNR_Φ und SNR_{STFT} kalkuliert. Sämtliche hierfür simulierten stochastischen Signale \mathbf{s} hatten die einheitliche Länge von 172.032 Samples (gleiche Dimension, wie sie auch bei der Messung von DPOAE genutzt wird). Die grafische Auswertung dieser Matrizen zeigt Abb. 4.3, in der mittels zwei Graphen die Performance beider Analysemethoden dargestellt werden. Dabei stellt die schwarze Linie den ermittelten Wert SNR_Φ und die graue Linie den ermittelten Wert SNR_{STFT} dar. Jeder Berechnungspunkt zu einem konstanten SNR_T ist der Mittelwert aus zehn frequenz-unterschiedlichen Einzelberechnungen. Analog hierzu ist die Standardabweichung mit $\pm 1\sigma$ ebenfalls in dem Darstellungspunkt aufgeführt. Im Gegensatz zu der Berechnungsmethode von SNR_{STFT} ergeben sich mit dem Algorithmus zur Bestimmung von SNR_Φ deutlich bessere SNR. Um die Performance beider Analysemethoden zu referenzieren, wurde die Größe Δ_{SNR} wie folgt definiert

$$\Delta_{SNR} = SNR_\Phi - SNR_{STFT}. \quad (4.6)$$

Für alle simulierten SNR und Frequenzen $\Delta_{SNR}(f, SNR_T)$ ist der gemittelte Wert von $\Delta_{SNR} = SNR_\Phi - SNR_{STFT} > 1.7 \text{ dB}$. Aufgrund der reduzierten Steigung dieser Funktio-

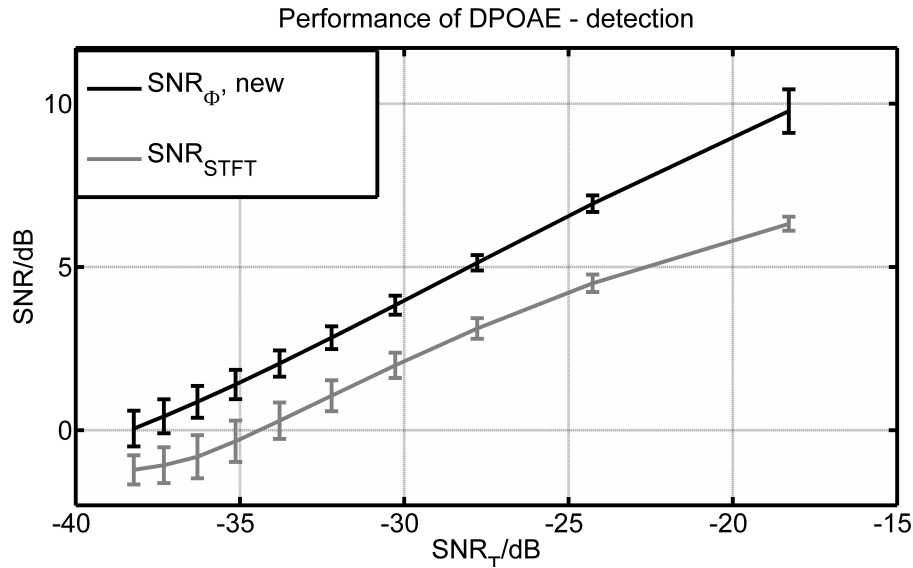


Abbildung 4.3: Gegenüberstellung der nach Gl. 4.4 SNR_{STFT} (graue Linie) und Gl. 4.5 SNR_{Φ} (schwarze Linie) berechneten SNR. Jeder Berechnungspunkt in dieser Abbildung stellt einen Mittelwert von 10 gleichmäßig verteilten Frequenzen im Bereich von 1 kHz bis 18 kHz als Funktion von SNR_T dar. Neben dem Mittelwert beinhaltet die Abbildung noch die Standardabweichung mit $\pm 1\sigma$ als Error bars.

nen ($d(SNR_{\Phi})/d(SNR_T < 0,5)$ bzw. $d(SNR_{STFT})/d(SNR_T < 0,5)$) ergibt eine Änderung des Ordinatenwertes von etwa 1,7 dB Abzissenänderung SNR_T von ≈ 4 dB. Neben einer höheren Signalamplitude verringert die neue Methode auch die Energie E_n im berechneten Signal Φ_{ss}^{γ} gegenüber der herkömmlichen Betrachtung. Der über alle berechnete SNR_T und Frequenzen gemittelte Wert für das Verhältnis der Varianzen $\frac{\overline{var(\Phi_{ss}^{\gamma})}}{var(\mathcal{F}^{\gamma}_s)}$ war dabei 0.6728.

4.2 Modellerte otoakustische Emissionen

Im Unterkapitel 2.3 Otoakustische Emissionen wurde in Abb. 2.7 schematisch die Entstehung von DPOAEs aufgezeigt. Wesentlich an dieser Darstellung ist die Erkenntnis, dass das mittels Mikrofon gemessene DPOAE-Signal des Schalldruckpegels im äußeren Gehörgang eine Überlagerung von mindestens zwei unabhängigen Quellen auf der Basilarmembran darstellt. Im weiteren Verlauf dieser Dissertation wurden dann im Unterkapitel 2.4

Wellen und Schwingungen, die hydromechanischen Grundlagen für die zeitabhängige, eindimensionale Bewegung der BM, mittels partieller DGL in Gl. 2.7 vorgestellt. In dem nun vorliegenden Unterkapitel 4.2 werden diese vorgenannten Betrachtungen zusammengefaßt. Anhand der Simulation der druck- und zeitabhängigen Bewegung der Basilarmembran über die iterative Lösung der partiellen DGL kann ein Zustand ausgelöst werden, der einer DPOAE-Messung gleich kommt. Demnach wird ein Vektor als Eingangssignal für die Simulation genutzt, welcher eine Überlagerung zweier tonaler Stimuli mit den Pegeln P_1 und P_2 sowie den Frequenzen f_1 und f_2 mit $f_2/f_1 = 1,2$ repräsentiert. Als Messsignal zur Bestimmung des APE-Schätzers wurde die Bewegung der Stapesplatte genutzt, die von der Simulation als Antwort auf das vor genannte Eingangssignal berechnet wurde (siehe Unterkapitel 3.1). Für diese Berechnung wurde das von Nobili et al. (2003) [82] entwickelte aktive Modell zur Bewegungssimulation der BM unter Berücksichtigung der motilen Fähigkeit der OHC verwandt. Die für diese Simulation nötigen Matlabfiles können über den Link <http://link.springer.com/link/service/journals/10162/contents/02/3055/paper/index.htm> kostenfrei aus dem Internet herunter geladen werden [82]. In diesem Downloadpaket sind monochromatische Sinustöne als auszuwählende Eingangsvektoren enthalten. Weiterhin kann vom Nutzer zwischen der Darstellung der aktiven und passiven Wanderwelle gewählt werden. Um jedoch die nachstehenden Abbildungen zu generieren, wurden entsprechende Eingangsvektoren selbst erzeugt und die Funktion des aktiven Bereiches der BM ortsabhängig im Modell modifiziert. Die Ausführung dieser Toolbox liefert dann dem Betrachter eine videoartige Darstellung der Wanderwellenbewegung der BM. Über das Workspace von Matlab ließ sich das Ausgangssignal als Vektor abspeichern und anschließend mittels dem APE-Algorithmus analysieren.

Um die Fähigkeit dieser Modellierung zu demonstrieren, wurde anhand folgender Parameter die Bewegung der BM $\zeta(x, t)$, wie in Abb. 4.4A dargestellt, simuliert. Als Stimuli wurden zwei tonale Sinustöne mit $f_1 = 7.500 \text{ Hz}$ und $f_2 = 9.000 \text{ Hz}$, sowie dem Pegelab-

stand $P_1 - P_2 = 10 \text{ dB}$ über eine Zeitspanne von 2 s überlagert, wobei der Absolutpegel über die maximale Bewegungsamplitude der BM abgeschätzt wurde (65 dB/SPL entsprechen etwa 400 pm , was sich mit den Angaben aus [14] deckt). In der Abb. 4.4 zeigt das

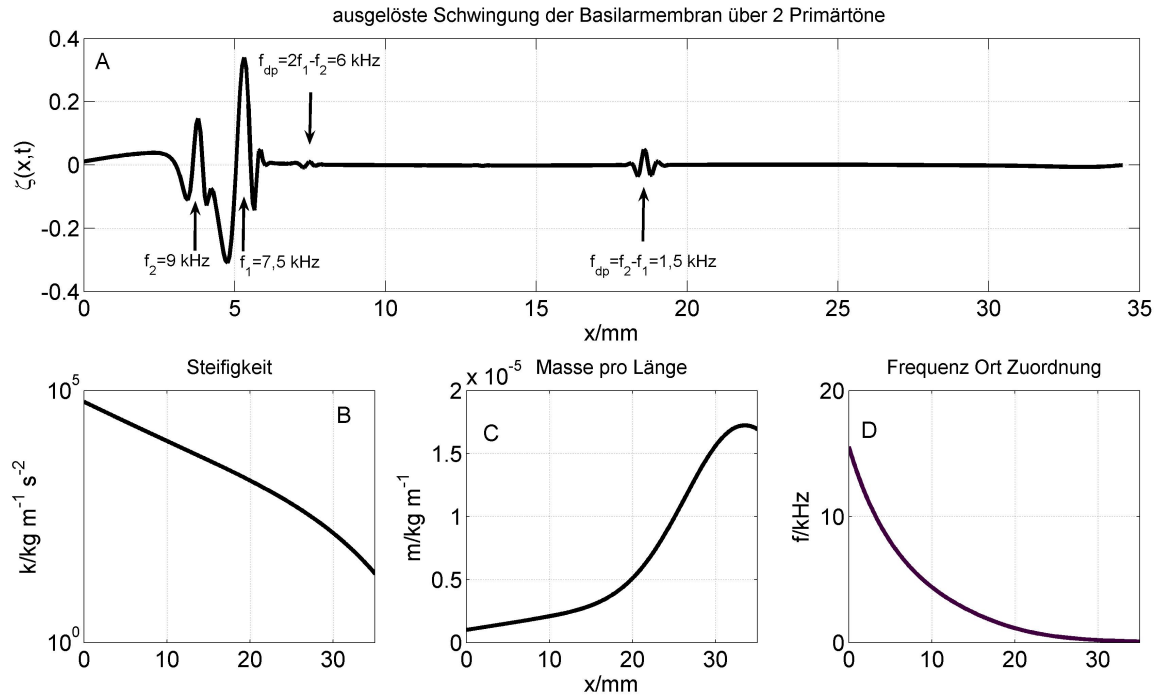


Abbildung 4.4: In Teilbild A wird eine Momentaufnahme der Basilarmembranschwingung $\zeta(x, t)$ bei Reizung mittels zweier Primärtöne gezeigt. Links darunter, in Teilbild B ist die Steifigkeit $k(x)$ des Innenohres gezeigt. Teilbild C stellt die Verteilung der schwingenden Masse der Basilarmembran und in Teilbild D ist wiederum die Frequenz Ort Zugehörigkeit über die Länge der BM x aufgetragen.

obere Teilbild A eine Momentaufnahme über den Verlauf der Wanderwellen, die die BM tonotrop zu der Frequenz in Schwingung versetzen. Deutlich in dieser Abb. 4.4A ist zu erkennen, wie einzelne Frequenzkomponenten die Bewegung der BM $\zeta(x, t)$ auf verschiedenen Orten erregen. Insbesondere werden im Überlappungsbereich der Stimuli P_1 und P_2 mit ihren Frequenzen f_1 und f_2 Verzerrungsprodukte f_{dp} der Frequenzzuordnung $2f_1 - f_2$ bzw. $f_2 - f_1$ erzeugt, deren Abbildung auf der BM an ihren zugeordneten Stellen der CF weitere Bewegungen auslösen. Die dabei resultierenden Abstände zwischen Stapes und der tonotropen Stelle auf der BM sind für $CF_{9 \text{ kHz}} \approx 4 \text{ mm}$ und für $CF_{7,5 \text{ kHz}} \approx 5,1 \text{ mm}$ sowie für

deren Distorsionsprodukte $2f_1 - f_2$ $CF_{6,0} \text{ kHz} \approx 7,5 \text{ mm}$ bzw. $f_2 - f_1$ $CF_{1,5} \text{ kHz} \approx 18 \text{ mm}$ (siehe hierzu auch Abb. 4.4D). Deutlich erkennbar ist es, dass die maximale Auslenkung der BM an dem Ort der CF mit der Zuordnung $f_{dp} = f_2 - f_1$ größer ist, als an dem Ort mit der Zuordnung $f_{dp} = 2f_1 - f_2$. Zur besseren Übersicht sind alle vorgenannten Bereiche der BM mittels Pfeilen in der Abb. 4.4A gekennzeichnet. Skaliert ist die y-Achse dieser Abb. 4.4 in Analogie zu der Empfehlung aus [82].

In der zuvor dargestellten Abb. 4.4 ist eindeutig erkennbar, dass die DPOAE-Anteile, die aus dem Bereich ihrer CF stammen, nicht zu vernachlässigen sind. Dementsprechend stellt sich die Frage, welche Rolle der Pegelabstand zwischen P_1 und P_2 , sowie die Motilität der OHC in diesen Bereichen auf das Gesamtermissionsergebnis spielen. Einen möglichen Ansatz zur Klärung dieser Frage soll mit der Abb. 4.5 aufgezeigt werden. Die Anregung der hierfür nötigen Simulation erfolgte auf Basis der zuvor beschriebenen Parameter. In der Abb. 4.5 (Teilbild A bis C) werden in der oberen Zeile drei verschiedene Wanderwellenbewegungen der BM $\zeta(x, t)$ abgebildet. Dabei zeigt das Teilbild 4.5A die Ausgangssituation, wie sie auch in der Abb. 4.4A groß dargestellt ist. Demgegenüber stellen die Teilabbildungen 4.5B und 4.5C hiervon modifizierte Situationen dar. So beträgt in der mittleren Abb. 4.5B der Pegelabstand zwischen P_1 und P_2 20 dB anstatt 10 dB , wie in Abb. 4.5A. Im rechten Teilbild 4.5C wurde gegenüber der Abb. 4.5A die Fähigkeit der aktiven Verstärkung der OHC im Bereich ihrer CF der zusätzlichen DPOAE-Quellen (place-fixed) modifiziert. Dieser vom Ort der BM abhängige Zustand wird in der mittleren Zeile von Abb. 4.5D in Abhängigkeit der Abstandes auf der BM gezeigt. Wie schon in Abb. 2.7C gezeigt bzw. im Unterkapitel 2.3 beschrieben, haben die OHC die Fähigkeit, schon bei kleinster Veränderung ihres intrazellulären Potentials ihren Zellkörper zu motilieren. Diese Eigenschaft der OHC, aktiv die Bewegung der BM zu beeinflussen, wird mit dem Parameter $F_{OHC}(x, \eta(x, t))$ in Gl. 2.7 beschrieben. Somit haben kleine Änderungen in dem Deflektionsparameter η eine große Wirkung auf die auslösende Kraft F_{OHC} der OHC. Entsprechend zeigt nun die Abb. 4.5D

den ortsabhängigen Verlauf dieses Deflektionsparameters η . Die blaue Linie repräsentiert dabei physiologische und die rote Linie pathologische Zustände. Der pathologische Zustand wird jedoch nur im Bereich der BM von $6 \text{ mm} < x < 21 \text{ mm}$ vorbestimmt, um die Emissionen aus den Orten der CF der Zuordnungen $2f_1 - f_2$ und $f_2 - f_1$ zu stören (siehe auch Abb. 4.5A). Das spektrale Analyseergebnis des APE-Schätzers Φ_{ss}^γ dieser drei Simulationen zeigen die Teilbilder der Abb. 4.5E bis G (untere Zeile). Im Bild E ist es das Ergebnis der Bewegungsfunktion $\zeta(x, t)$ aus Teilbild A (normale DPOAE Messbedingung), im Bild F das Ergebnis aus Teilbild B (Pegeldifferenz 20 dB) dargestellt und Bild G gehört analog zum Teilbild C (gestörte OHC Funktion). Durch das gestörte Verhalten von η im Bereich

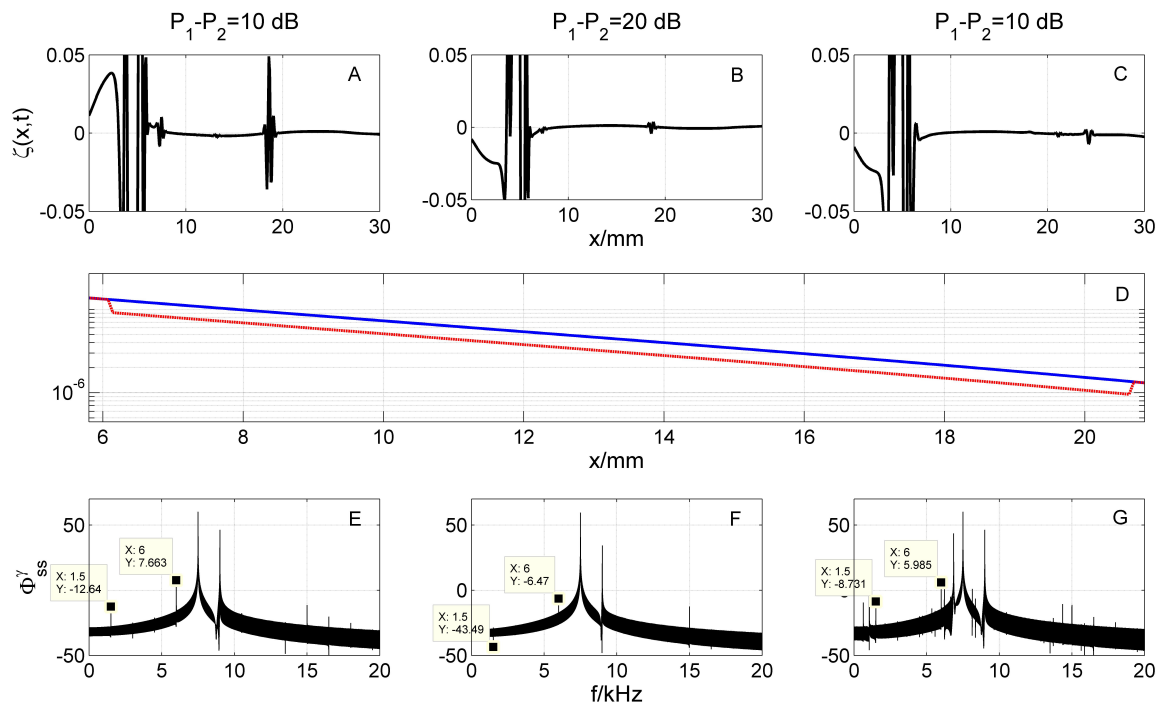


Abbildung 4.5: Teilbilder A bis C zeigen die Bewegungen der BM $\zeta(x, t)$ für drei verschiedene Simulationsarten. Im mittleren Bereich wird der ortsabhängige Deflektionsparameter η - physiologisch mittels blauer und pathologisch mittels roter Linie beschrieben. Das Analyseergebnis der Bewegung der Stapesplatte des APE-Schätzers Φ_{ss}^γ ist in der unteren Zeile gezeigt. Hierbei gehören Teil A und Teilbild E, Teilbild B und Teilbild F sowie Teilbild C und G zueinander. Die x-Achse ist in allen Abbildungen einheitlich mit dem Ort der BM in mm skaliert.

von 6 mm und 21 mm entstehen zusätzliche harmonische Artefakte im Ausgangsvektor

der Simulation, deren Frequenzzuordnung sich im Bereich von 25 *mm* (sichtbar in Abb. 4.5C) auf der BM abbilden (Orts–Frequenz–Zuordnung der BM). Diese niederfrequenten Artefakte sind wiederum in der Abb. 4.5G am Äußeren Rand der x-Achse sichtbar.

Des Weiteren sind deutlich im Analyseergebnis der Abb. 4.5E und G neben den Primärtönen f_1 und f_2 auch die Verzerrungsprodukte $2f_1 - f_2$ und $f_2 - f_1$ erkennbar (siehe Tab. 4.1). Demgegenüber heben sich diese Emissionen im Teilbild 4.5F nur geringfügig vom benachbarten Rauschen ab. Dieser Sachverhalt wird zählenmäßig in der nachstehenden Tab. 4.1 separat beschrieben. Bei allen Simulationen wurden die zur Analyse des APE–Schätzers Φ_{ss}^γ

Tabelle 4.1: SNR

	$\Phi_{ss}^\gamma(f_1)$	$\Phi_{ss}^\gamma(f_2)$	$\Phi_{ss}^\gamma(f_2 - f_1)$	$\Phi_{ss}^\gamma(2f_1 - f_2)$
Simulation A	58 <i>dB</i>	47 <i>dB</i>	−12,64 <i>dB</i>	7,667 <i>dB</i>
Simulation B	59 <i>dB</i>	35 <i>dB</i>	≈ -43 <i>dB</i>	−6,47 <i>dB</i>
Simulation C	60 <i>dB</i>	47 <i>dB</i>	−8,731 <i>dB</i>	5,985 <i>dB</i>

benötigten Vorgaben genutzt, wie sie auch im vorgenannten Unterkapitel 3.1 beschrieben wurden. Das anregende Signal (Eingangsvektor) wurde gemäß Details aus [82] mit einer Samplefrequenz von 200 *kHz* simuliert. Zur iterativen Lösung der DGL wurde die Länge der BM mit 34,5 *mm* und einer Schrittweite dx von $35 \text{ mm}/500 = 0.07 \text{ mm}$ definiert [82]. Hierbei ist zu beachten, dass durch die nichtlineare Zuordnung von Frequenz und Ort (siehe Abb. 4.4D) die Werte von df bei gleichem dx nicht konstant sind, sondern basal am größten und apikal am kleinsten. Das heißt, dass an der Stelle $x = 5 \text{ mm}$ die Steigung $\Delta f/\Delta x$ größer ist, als an der Stelle $x = 30 \text{ mm}$. Formell kann dieser Zusammenhang durch Ableitung der in Abb. 4.4D gezeigten Funktion durchgeführt werden.

Sämtliche Simulationen und Berechnungen wurden mit dem Programm Matlab2010b durchgeführt.

4.3 Klinisch relevante Messungen

Die nachfolgenden Unterkapitel widmen sich der Messung von DPOAEs in klinisch relevanten Bereichen. Beginnend mit der Messung eines einzelnen DPOAE-Signals bei einer Frequenzkombination wird anschließend die Performanz des Analysealgorithmuses an einer Normprobandengruppe von 10 Teilnehmer (20 Ohren) getestet.

Zur Überprüfung der Test – Retest Reliabilität wurden Messungen an einer Probandin über 3 Wochen durchgeführt und deren Abweichungen miteinander verglichen. Abschließend werden noch an zwei Einzelfällen die mögliche Relevanz dieser neuen Technik am Beispiel der Presbyakusis und des ototoxisch induzierten Hörverlustes während der Chemotherapie bei einem Kind vorgestellt.

4.3.1 Messung eines klinischen DPOAE Signals

Dieses Unterkapitel widmet sich der Darstellung eines einzelnen DPOAE-Signals (siehe Abb. 4.6), welches an einem gut hörenden Probanden (gemittelter Hörverlust deutlich unter dem Mittelwert der Gruppe) gemessen wurde. In dieser Abb. 4.6 wird das Analyseergebnis des APE-Schätzers Φ_{ss}^γ einer einzelnen, klinischen DPOAE-Registrierung mit den Stimuli $f_1 = 6,257 \text{ kHz}$ und $f_2 = 7,509 \text{ kHz}$ gezeigt. Die dazugehörigen Schalldruckpegel waren $P_1 = P_2 = 65 \text{ dB}$. Neben den Stimuli und dem bekannten Verzerrungsprodukt $2f_1 - f_2$ sind in dieser Abb. 4.6 auch weitere, nichtlineare Anteile der OAE deutlich sichtbar, die sich entsprechend vom Grundrauschen abheben. Dabei erkennt man, dass sich diese Signalanteile fast hertzenau in der Berechnung der Primärtöne widerspiegeln (genaue Werte können aus Abb. 4.7 entnommen werden). Wie schon zuvor im Unterkapitel 4.2 beschrieben und in Abb. 4.5A darstellt, besitzt das Signal mit der Zuordnung $f_2 - f_1$

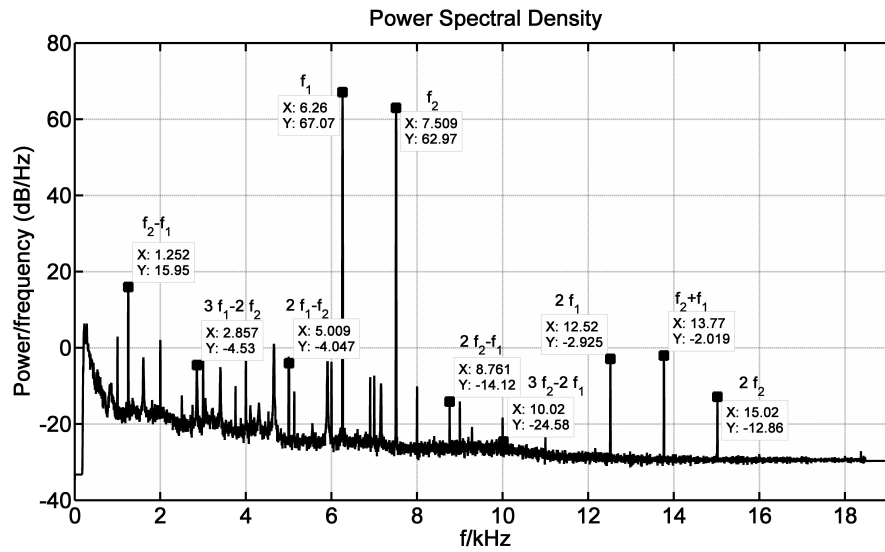


Abbildung 4.6: Illustration der Performance des neuen APE-Schätzers Φ_{ss}^γ bei der Analyse eines klinisch gemessenen DPOAE-Signals. Neben der Hauptanalysefrequenz $f_{dp} = 2f_1 - f_2$ sind weitere Verzerrungsprodukte, teils sehr deutlich sichtbar. Ausgelöst wurde diese Messung über zwei Stimuli $f_1 = 6,257 \text{ kHz}$ und $f_2 = 7,509 \text{ kHz}$ und einem Pegel von $P_1 = P_2 = 65 \text{ dB/SP}$. Die y-axis skaliert die Energie E in dB als eine Funktion der Frequenz. Die x-Achse wird dabei in kHz angegeben.

ebenfalls einen sehr hohen SNR mit $\approx 30 \text{ dB}$. Neben den Emissionen sind auch in dieser Abb. 4.6 Spektrallinien verschiedener Störquellen sichtbar. Generell nimmt der Einfluss dieser Störungen jedoch mit zunehmender Frequenz f_2 ab.

4.3.2 Normpopulation

An einem otologisch unauffälligen Kollektiv von 10 Probanden wurde die Validität der neuen Analysemethode an 20 Ohren getestet (siehe Kap. 3.3). Zur Messung der DPOAEs wurde die Frequenz f_2 in dem Bereich von $0,5 \text{ kHz}$ bis 18 kHz in 36 Stimulustöne, wie sie in der Tabelle der Abb. 4.7 dargestellt ist, segmentiert. Neben den Anregungsfrequenzen f_1 und f_2 sind in dieser Tabelle auch alle Frequenzkombinationen $nf_1 \pm mf_2$ wobei $n, m \in \mathbb{Z}$, für $f < 45 \text{ kHz}$ aufgelistet, die zur Messung der DPOAEs genutzt werden können.

Aus der Beziehung $f_2/f_1 = 1,2$ bzw. $f_2/f_1 = 6/5$ ergibt sich, dass z.B. $3f_1 = 5f_2 - 3f_1$ ist.

	f_2	f_1	$2f_1 - f_2$	$2f_2 - f_1$	$f_2 - f_1$	$2f_1$	$f_2 + f_1$	$2f_2$	$3f_1$	$2f_1 + f_2$	$2f_2 + f_1$	$3f_2$	$3f_1 - 2f_2$	$4f_1 - 3f_2$	$4f_2 - 3f_1$	$5f_1 - 3f_2$	$3f_2 - 2f_1$	$5f_2 - 3f_1$
1	511	426	341	596	85	852	937	1,022	1,278	1,363	1,448	1,533	256	170	767	596	681	1,278
2	983	819	655	1,147	164	1,638	1,802	1,966	2,458	2,621	2,785	2,949	492	328	1,475	1,147	1,311	2,458
3	1503	1,253	1,002	1,754	251	2,505	2,756	3,006	3,758	4,008	4,259	4,509	752	501	2,255	1,754	2,004	3,758
4	2012	1,677	1,341	2,347	335	3,353	3,689	4,024	5,030	5,365	5,701	6,036	1,006	671	3,018	2,347	2,683	5,030
5	2515	2,096	1,677	2,934	419	4,192	4,611	5,030	6,288	6,707	7,126	7,545	1,258	838	3,773	2,934	3,353	6,288
6	2992	2,493	1,995	3,491	499	4,987	5,485	5,984	7,480	7,979	8,477	8,976	1,496	997	4,488	3,491	3,989	7,480
7	3508	2,923	2,339	4,093	585	5,847	6,431	7,016	8,770	9,355	9,939	10,524	1,754	1,169	5,262	4,093	4,677	8,770
8	3998	3,332	2,665	4,664	666	6,663	7,330	7,996	9,995	10,661	11,328	11,994	1,999	1,333	5,997	4,664	5,331	9,995
9	4510	3,758	3,007	5,262	752	7,517	8,268	9,020	11,275	12,027	12,778	13,530	2,255	1,503	6,765	5,262	6,013	11,275
10	5006	4,172	3,337	5,840	834	8,343	9,178	10,012	12,515	13,349	14,184	15,018	2,503	1,669	7,509	5,840	6,675	12,515
11	5512	4,593	3,675	6,431	919	9,187	10,105	11,024	13,780	14,699	15,617	16,536	2,756	1,837	8,268	6,431	7,349	13,780
12	5987	4,989	3,991	6,985	995	9,978	10,976	11,974	14,968	15,965	16,963	17,961	2,994	1,996	8,981	6,985	7,983	14,968
13	6502	5,418	4,335	7,586	1,084	10,837	11,920	13,004	16,255	17,339	18,422	19,506	3,251	2,167	9,753	7,586	8,669	16,255
14	7005	5,838	4,670	8,173	1,168	11,675	12,843	14,010	17,513	18,680	19,848	21,015	3,503	2,335	10,508	8,173	9,340	17,513
15	7510	6,258	5,007	8,762	1,252	12,517	13,768	15,020	18,775	20,027	21,278	22,530	3,755	2,503	11,265	8,762	10,013	18,775
16	8011	6,676	5,341	9,346	1,335	13,352	14,687	16,022	20,028	21,363	22,698	24,033	4,006	2,670	12,017	9,346	10,681	20,028
17	8486	7,072	5,657	9,900	1,414	14,143	15,559	16,972	21,215	22,629	24,044	25,458	4,243	2,829	12,729	9,900	11,315	21,215
18	9007	7,506	6,005	10,508	1,501	15,012	16,513	18,014	22,518	24,019	25,520	27,021	4,504	3,002	13,511	10,508	12,009	22,518
19	9498	7,915	6,332	11,081	1,583	15,830	17,413	18,996	23,745	25,328	26,911	28,494	4,749	3,166	14,247	11,081	12,664	23,745
20	10013	8,344	6,675	11,682	1,669	16,689	18,357	20,026	25,033	26,701	28,370	30,039	5,007	3,338	15,020	11,682	13,351	25,033
21	10475	8,729	6,983	12,221	1,745	17,458	19,204	20,950	26,188	27,933	29,679	31,425	5,238	3,492	15,713	12,221	13,967	26,188
22	11019	9,183	7,346	12,856	1,837	18,365	20,202	22,038	27,548	29,384	31,221	33,057	5,510	3,673	16,529	12,856	14,692	27,548
23	11509	9,591	7,673	13,427	1,918	19,182	21,100	23,018	28,773	30,691	32,609	34,527	5,755	3,836	17,264	13,427	15,345	28,773
24	11982	9,985	7,988	13,979	1,997	19,970	21,967	23,964	29,955	31,952	33,949	35,946	5,994	3,994	17,973	13,979	15,976	29,955
25	12521	10,434	8,347	14,608	2,087	20,868	22,955	25,042	31,303	33,389	35,476	37,563	6,261	4,174	18,782	14,608	16,695	31,303
26	12992	10,827	8,661	15,157	2,165	21,653	23,819	25,984	32,480	34,645	36,811	38,976	6,496	4,331	19,488	15,157	17,323	32,480
27	13536	11,280	9,024	15,792	2,256	22,560	24,816	27,072	33,840	36,096	38,352	40,608	6,768	4,512	20,304	15,792	18,048	33,840
28	14006	11,672	9,337	16,340	2,334	23,343	25,678	28,012	35,015	37,349	39,684	42,018	7,003	4,669	21,009	16,340	18,675	35,015
29	14498	12,082	9,665	16,914	2,416	24,163	26,580	28,996	36,245	38,661	41,078	43,494	7,249	4,833	21,747	16,914	19,331	36,245
30	15008	12,507	10,005	17,509	2,501	25,013	27,515	30,016	37,520	40,021	42,523	45,024	7,504	5,003	22,512	17,509	20,011	37,520
31	15503	12,919	10,335	18,087	2,584	25,838	28,422	31,006	38,758	41,341	43,925	46,509	7,752	5,168	23,255	18,087	20,671	38,758
32	16011	13,343	10,674	18,680	2,669	26,685	29,354	32,022	40,028	42,696	45,365	48,033	8,006	5,337	24,017	18,680	21,348	40,028
33	16465	13,721	10,977	19,209	2,744	27,442	30,186	32,930	41,163	43,907	46,851	49,395	8,233	5,488	24,698	19,209	21,953	41,163
34	17013	14,178	11,342	19,849	2,836	28,355	31,191	34,026	42,533	45,368	48,204	51,039	8,507	5,671	25,520	19,849	22,684	42,533
35	17519	14,599	11,679	20,439	2,920	29,198	32,118	35,038	43,798	46,717	49,637	52,557	8,760	5,840	26,279	20,439	23,359	43,798
36	18021	15,018	12,014	21,025	3,004	30,035	33,039	36,042	45,053	48,056	51,060	54,063	9,011	6,007	27,032	21,025	24,028	45,053

Abbildung 4.7: Tabellarische Aufstellung der zur Messung der DPOAE genutzten Stimulusfrequenzen f_1 und f_2 sowie die aus dem Distorsionsprodukt entstehenden Emissionsfrequenzen $nf_1 \pm mf_2$, mit $n, m \in \mathbb{Z}$. Die farbig hervorgehobenen Werte liegen dabei entweder wegen dem Abtasttheorem bzw. dem Bandpassfilter außerhalb des Analysebereiches.

Dementsprechend sind die Frequenzwerte in den zugehörigen Spalten der Abb. 4.7 teilweise gleich. Des Weiteren deklarieren die in dieser Tabelle farbig hervorgehobenen Felder Frequenzwerte, die entweder wegen des Abtasttheorems ($f \geq f_s/2$) oder des implementierten Bandpassfilters nicht analysiert werden konnten. Somit verschwinden diese Werte auch aus der Darstellung des Analysealgorithmus.

Zur Vermeidung von Überlagerungen aus Störsignalen, die fälschlicher Weise eine positive Emission vortäuschen könnten, wurden Frequenzanregungen f_1 und f_2 genutzt, die zu keiner bekannten Störung passen. So sind zum Beispiel in den Abb. 4.6 und 3.4 harmonische Artefakte sichtbar, deren Ursachen nicht in den Emissionen der OHCs liegen.

Die in den nachfolgenden Abb. 4.8 und 4.9 gezeigten Ergebnisse der analysierten SNR der DPOAEs wurden für den Frequenzbereich $f_2 \in [0, 5 \dots 12] \text{ kHz}$ mit den Schalldruckpegeln $P_1 = P_2 = 65 \text{ dB/SPL}$ ausgelöst. Im darüber befindlichen Frequenzbereich mit $f_2 >$

12 kHz hatten die eingestellten Schalldruckpegel P_1 und P_2 die Werte 65 dB/SPL bzw. 55 dB/SPL (siehe hierzu auch Kap. 3.2).

Wie schon zuvor beschrieben und in der Abb. 4.6 erkennbar, ist es mit der Analysemethode möglich, multifrequente OAEs zu detektieren. Nach Auswertung aller Daten zeigte sich, dass sich die Frequenzkomponenten mit den Zuordnungen $f_{dp} = f_2 - f_1$, $2f_1 - f_2$, $3f_1$ und $3f_2$ besonders stabile SNR hatten. Dieser Sachverhalt wird nun in den nachfolgenden Abbildungen gezeigt. Entsprechend farbig illustriert die Abb. 4.8 diesen Sachverhalt, der gemittelten Ergebnisse in dieser Normprobandengruppe.

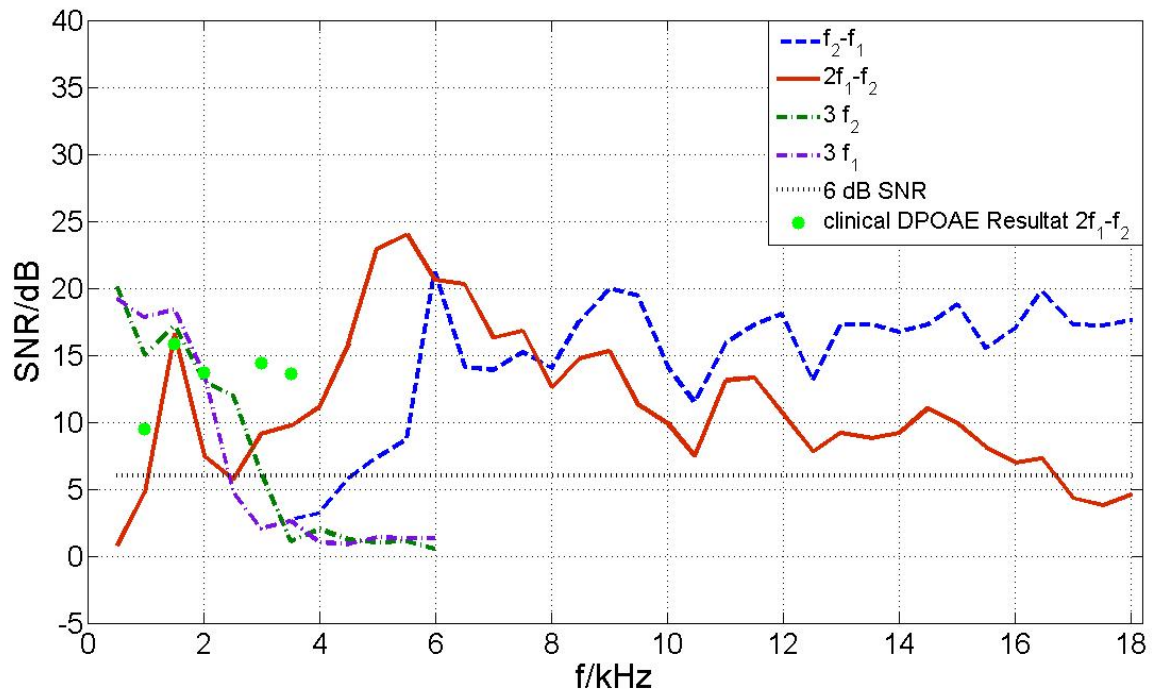


Abbildung 4.8: Messung der gemittelten SNR von multifrequenten DPOAEs im Frequenzbereich von $f_2 = 0,5$ bis 18 kHz . Die darin enthaltene Spektrallinie der Emission $f_2 - f_1$ wurde blau gestrichelt, die der Emission $2f_1 - f_2$ gehörend rot, die der Emission $3f_1$ grün und die der Emission $3f_2$ zugeordnet violett dargestellt. Als Referenz wurde die gepunktete Linie der $SNR = 6\text{ dB}$ über alle Frequenzen eingetragen. Die grünen Punkte stellen dabei die berechneten Mittelwerte der klinischen DPOAE-Messung dar.

Weiterhin ist in dieser Abb. 4.8 erkennbar, dass die berechneten Werte $f_{dp} = 3f_1$ bzw. $3f_2$ für Frequenzen von $f_2 > 2,5\text{ kHz}$ schnell gegen Null konvergieren bzw. deutlich unter der

6 dB SNR Grenze liegen. Dem gegenüber lassen sich die Emissionsfrequenzen $f_{dp} = f_2 - f_1$ und $2f_1 - f_2$ bis zu einer Stimulusfrequenz von $f_2 = 18 \text{ kHz}$ bzw. $f_2 = 16 \text{ kHz}$ diagnostisch verwenden. In der nun folgenden Abb. 4.9 wird diese Erkenntnis gesondert dargestellt. Hierbei sind die SNR der Emissionen $f_{dp} = f_2 - f_1$ mittels blau gestrichelter Linien und $2f_1 - f_2$ mittels roter Linien separat dargestellt. Sowohl die obere Abb. 4.9A als auch die untere Abb. 4.9B basieren auf der gleichen Datengrundlage, jedoch referiert (x-Achse) das obere Bild den SNR gegen die Frequenz f_2 und das untere Bild gegen die Frequenz f_{dp} . Da bei der Auslösung der Emissionen immer mit einem festen Frequenzverhältnis von $f_2/f_1 = 1,2 = 6/5$ stimuliert wurde, kann die Frequenzparametrierung der Emissionen wie folgt definiert werden

$$f_{dp} = 2f_1 - f_2 = \frac{12}{5}f_2 - f_2 = 0,6\bar{6}f_2 \quad (4.7)$$

bzw.

$$f_{dp} = f_2 - f_1 = f_2 - \frac{5}{6}f_2 = 0,1\bar{6}f_2. \quad (4.8)$$

Für $f_2 = 18 \text{ kHz}$ bedeutet dies für $f_2 - f_1 = 3 \text{ kHz}$ und für $2f_1 - f_2 = 12 \text{ kHz}$. Dieser enorme Unterschied der linearen Transformation ist merklich im unteren Teilbild der Abb. 4.9B gezeigt. Überstreicht die blaue Linie mit der Frequenzzuordnung $f_2 - f_1$ im oberen Teilbild 4.9a. den gesamten Frequenzbereich von 18 kHz , so sind es im unteren Bild 4.9b. nur noch eine Frequenzbreite von 3 kHz .

Weiterhin wurden in den Abb. 4.8 und 4.9 mittels grüner Punkte die gemittelten Ergebnisse des SNR der DPOAE-Messungen aufgenommen, die mit dem klinischen System *Echoport ILO292*, *Otodynamics* registriert wurden. Die dabei auswertbaren Frequenzen waren $f_2 = 1, 1.4, 2, 2.8$ und 4 kHz mit dem konstanten Verhältnis $f_2/f_1 = 1,2$ und den Pegeln $P_1 = 65 \text{ dB/SPL}$ und $P_2 = 55 \text{ dB/SPL}$. Darüber hinaus zeigt die grau gepunktete, horizontale Linie in diesen Abbildungen den in der Literatur als positive Nachweisgrenze für OAE genannten SNR von 6 dB [46].

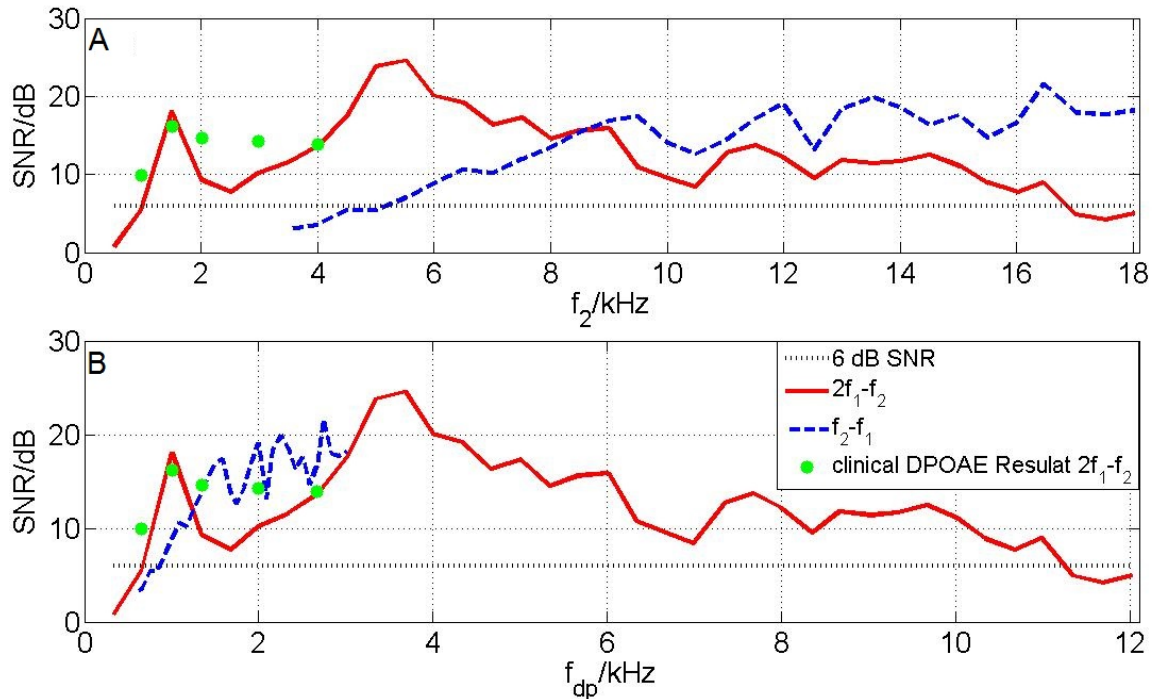


Abbildung 4.9: Messung der gemittelten SNR von multifrequenten DPOAEs an einer Normpopulation im Frequenzbereich von 0,5 bis 18 kHz. Im oberen Teilbild ist dieses Ergebnis gegen die Frequenz f_2 und im unteren Teilbild gegen die Frequenz f_{dp} aufgetragen. Die rote Linie in beiden Teilbildern gehört dabei der Emissionslinie $2f_1 - f_2$, die blaue, gestrichelte Linie zu der Frequenz $f_2 - f_1$. Dem gegenüber wurde mit grünen Sternen die Mittelwerte der klinischen OAE Messung mit $2f_1 - f_2$ aufgetragen. Als Referenz wurde die gepunktete Linie der $SNR = 6$ dB über alle Frequenzen eingetragen.

Vergleicht man die mit dem klinischen System registrierten $2f_1 - f_2$ DPOAEs (grüne Punkte) mit denen, die mit der neuen Analysemethode (rote Linie) gemessen wurden, so stellt man für die Frequenzen $f_2 = 1, 1.4$ kHz und 4 kHz eine gute Übereinstimmung fest. Für $f_2 = 2$ kHz und 2.8 kHz konnten mit dem klinischen Gerät etwa 4 dB größere $2f_1 - f_2$ DPOAE Signale registriert werden. DPOAE Antworten mit einem SNR von bis zu 25 dB konnten für die Emissionsfrequenz $2f_1 - f_2$ (roter Graph in der Abbildung) im Frequenzbereich von $f_2 = 4$ kHz bis 8 kHz aufgezeichnet werden. Lokale Minima dieser Zuordnung befinden sich im Bereich von $f_2 = 2.5$ kHz und 10.5 kHz. Der Maximalwert von $SNR \approx 25$ dB wird bei $f_2 = 5.5$ kHz erreicht. Eine Analyse der Variabilität (Verhältnis von Standardabweichung zum Mittelwert) ergibt bei den lokalen Minima und bei

Frequenzen $f_2 > 17 \text{ kHz}$ einen Wert von ≈ 1 . Für Frequenzen $f_2 > 8 \text{ kHz}$ ergibt die DP-Frequenz $f_2 - f_1$ einen SNR (blau gestrichelte Linie), der sich deutlich oberhalb des SNR mit der Zuordnung $2f_1 - f_2$ befindet.

Im unteren Teilbild der Abb. 4.9 werden die registrierten SNR der DPOAEs nun gegen ihre DP-Frequenz f_{dp} aufgetragen. $f_2 - f_1$ DPOAE Signale mit einem SNR $> 6 \text{ dB}$ werden dabei im Frequenzbereich von $f_{dp} = 0.8 \text{ kHz}$ bis 3 kHz , die mit $f_2 = 5 \text{ kHz}$ bis 18 kHz korrespondieren, abgebildet. Dem gegenüber befinden sich die $2f_1 - f_2$ DPOAE Signale mit einem SNR $> 6 \text{ dB}$ von $f_{dp} = 0,6 \text{ kHz}$ bis $11,3 \text{ kHz}$. Dies korrespondiert mit der zugehörigen Frequenz $f_2 = 1 \text{ kHz}$ bis $16,5 \text{ kHz}$.

In Verbindung mit den $2f_1 - f_2$ DPOAE Levels, die mit dem klinischen Gerät gemessen wurden (grüne Punkte), kann eine gute Übereinstimmung mit der Frequenz $f_2 - f_1$ (blau gestrichelte Linie) in den Punkten $f_{dp} = 1,3 \text{ kHz}$ und $1,8\bar{6} \text{ kHz}$ im unteren Teilbild Abb. 4.9B erkannt werden.

Neben den zuvor dargestellten Emissionslinien $2f_1 - f_2$ bzw. $f_2 - f_1$ haben die Emissionslinien $3f_1$ und $3f_2$ im unteren Frequenzbereich von $f_2 < 1,4 \text{ kHz}$ ebenfalls große SNR.

Eine weitere Erkenntnis aus den Messungen an den Normprobanden zeigt des öfteren, dass sich im Bereich von $8 \text{ kHz} < f_2 < 10 \text{ kHz}$ ein Minimum befindet, ähnlich wie es in der Abb. 4.11 dargestellt ist. Ausgehend von einer Messreihe zur Überprüfung der Test – Retest reliability wurde eine weitere Messung an dieser Probandin mit den geänderten Pegelzuordnungen $P_1 = 65 \text{ dB/SPL}$ und $P_2 = 45 \text{ dB/SPL}$ durchgeführt. In der nachfolgenden Abb. 4.10 wird nun das Resultat ohrbezogen gezeigt. Die durchgezogene Linie stellt dabei das Ergebnis der Messung unter den Bedingungen $P_1 = 65 \text{ dB/SPL}$ ($\Delta P = 10 \text{ dB}$) und $P_2 = 55 \text{ dB}$ ($\Delta P = 10 \text{ dB/SPL}$) dar. Dem gegenüber zeigt die gestrichelte Linie die Messung mit den Stimuluspegeln $P_1 = 65 \text{ dB/SPL}$ und $P_2 = 45 \text{ dB/SPL}$ ($\Delta P = 20 \text{ dB/SPL}$). Die im

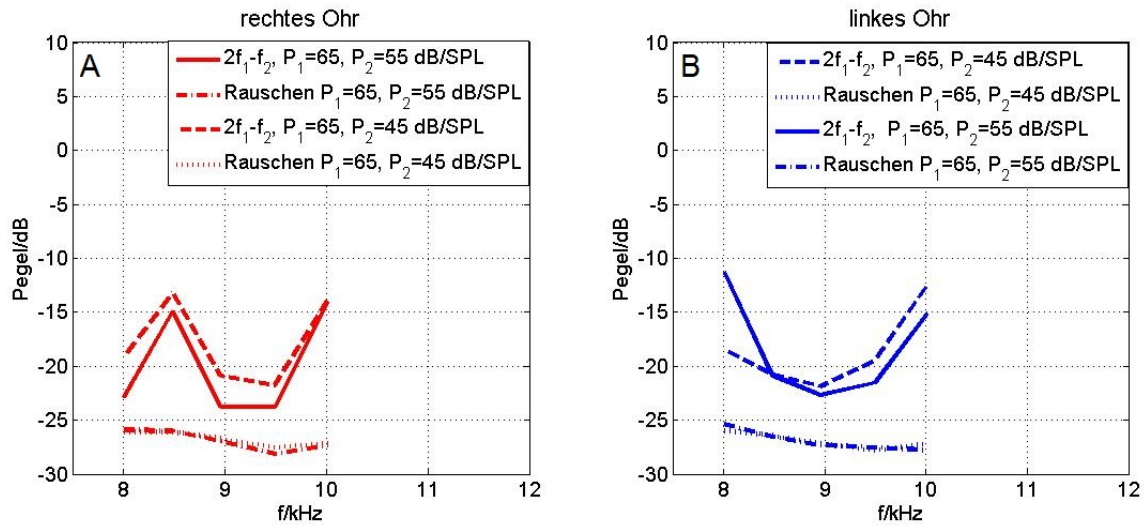


Abbildung 4.10: Ohrgetrennte Darstellung (rot=rechts, blau=links) der Pegelverläufe der berechneten Emissionen der Zuordnung $f_{dp} = 2f_1 - f_2$ mit unterschiedlichen Stimuluspegeln im Frequenzbereich $8 \text{ kHz} \leq f_2 \leq 10 \text{ kHz}$.

unteren Bereich befindlichen Linien (strich-punktiert bzw. gepunktet) referieren dabei das Grundrauschen zu den entsprechenden Messungen. Erkennbar ist bei diesen Messreihen, dass sich bei vergrößerter Pegeldifferenz ($\Delta P = 20 \text{ dB/SPL}$ vs. $\Delta P = 10 \text{ dB/SPL}$) beidseitig die Emissionen der Zuordnung $f_{dp} = 2f_1 - f_2$ ebenfalls im Bereich von $f_2 = 8,5, 9,0$ und $9,5 \text{ kHz}$ erhöhen. Links- und rechtsseitig von diesem Frequenzbereich verhielten sich die Emissionen hierzu invers (Daten nicht abgebildet). Das bedeutet, dass der SNR bei der größeren Pegeldifferenz wieder rückläufig war. Bei weiteren Probanden, die ein solches Minimum aufwiesen, konnte dieses Verhalten ebenfalls registriert werden, ohne explizit die Daten hier zu zeigen.

4.3.3 Test – Retest Reliabilität

Zur Überprüfung der Variabilität eines Messverfahrens werden an einer identischen Probe Mehrfachmessungen durchgeführt. Der Vergleich von Mittelwerten und die Abweichung der Einzelmessungen von diesen Werten sind ein Maß für die Qualität. Zur Überprüfung der Variabilität des neuen Messverfahrens wurden an einer gut hörenden Probandin (gemittelter Hörverlust deutlich unterhalb des Mittelwertes der Gruppe) über eine Zeitspanne von 3 Wochen dreimal seitenabhängig die DPOAEs im Bereich von $f_2 = 0,5 \text{ kHz}$ bis 18 kHz in 36 Frequenzkombinationen registriert. Der dabei eingestellte Pegel betrug einheitlich $P_1 = 65 \text{ dB}$ und $P_2 = 55 \text{ dB}$ mit $f_2/f_1 = 1,2$. Neben der Emission bei der Frequenz $f_{dp} = 2f_1 - f_2$ wurde auch der Mittelwert des in diesem Frequenzbereich ($f_{dp} \pm \Delta 50 \text{ Hz}$) befindlichen Grundrauschens bestimmt.

Das Ergebnis dieser Messung ist in Abb. 4.11 dargestellt. In dieser Abbildung sind seitenabhängig die gemittelten Werte des SNR der Emission mit der Frequenzzuordnung $f_{dp} = 2f_1 - f_2$ und des Grundrauschens in Abhängigkeit der Frequenz f_2 aufgetragen. Neben dem Mittelwert ist ebenfalls die Standardabweichung der Messreihe dargestellt. In der Detailanalyse ergibt sich beidseits ein sehr gut reproduzierbarer Messbereich von $3,5 \text{ kHz}$ bis $6,5 \text{ kHz}$. Ebenfalls deutlich sichtbar ist, dass sich das Maximum des SNR bei der Seiten ebenfalls bei $5,5 \text{ kHz}$ befindet. Ein weiteres Maximum konnte bei der Frequenz $f_2 = 13,5 \text{ kHz}$ mit einer sehr guten Stabilität ermittelt werden. Dem gegenüber befindet sich beidseits zwischen 9 kHz und $9,5 \text{ kHz}$ ein stabiles Minimum. Größere Variabilitäten wurden partiell bei Frequenzen oberhalb von $f_2 > 10 \text{ kHz}$ festgestellt. Für $f_2 > 16 \text{ kHz}$ beträgt das Verhältnis der Standardabweichung zum Mittelwert etwa 0,5. Für Frequenzen mit $SNR > 6 \text{ dB}$ und einer Variabilität von $< 0,5$ ergibt sich unter beidseitiger Betrachtung ein Bereich von $1 \text{ kHz} < f_2 < 8 \text{ kHz}$ und $10 \text{ kHz} < f_2 < 16 \text{ kHz}$. Trägt man nun die Absolutbeträge der Differenz der gemittelten Werte vom linken und rechten Ohr auf,

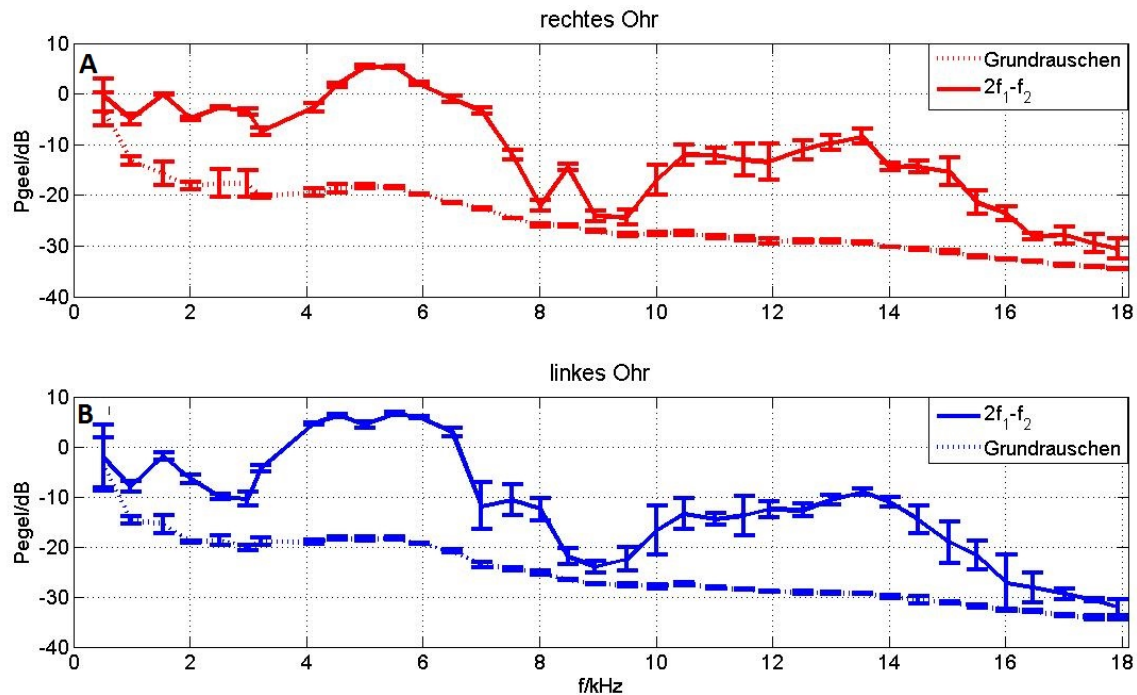


Abbildung 4.11: Darstellung des Verlaufs der gemittelten SNR der $2f_1 - f_2$ DPOAE Pegel (durchgezogene Linie) und des dazugehörigen Grundrauschens (gepunktete Linie) im Frequenzbereich $f_2 = 0,5 \text{ kHz}$ bis 18 kHz über 36 Einzelstimulationen. Das obere Teilbild A stellt dabei das rechte Ohr (rote Linien) und das untere Teilbild B das linke Ohr (blaue Linien) dar. Neben den Mittelwerten beinhalten diese Abbildungen die Standardabweichung, die sich bei 3 wiederholten Messungen an einer Probandin ergaben.

so lässt sich folgende Abb. 4.12 ermitteln. In dieser Abb. 4.12 ist erkennbar, dass die Abweichungen des SNR der Emissionen zwischen $f_2 = 2 \text{ kHz}$ und $8,5 \text{ kHz}$ sowie im Bereich von $f_2 = 14 \text{ kHz}$ und 16 kHz starke Schwankungen aufweisen. Dem gegenüber besitzt das Grundrauschen bei 3 kHz den größten Unterschied von etwa $2,5 \text{ dB}$. Bei Frequenzen von $f_2 > 7 \text{ kHz}$ ist diese Abweichung des Rauschens kleiner 1 dB bzw. konvergiert im Hochtonbereich ($f_2 > 10 \text{ kHz}$) fast gegen null.

Eine weitere Analysemöglichkeit der Messergebnisse wird in der nachfolgenden Abb. 4.13 beschrieben. In dieser Darstellung werden im Gegensatz zur Abb. 4.12 die absoluten Pegelabweichungen der einzelnen DPOAE $2f_1 - f_2$ Messungen (Messung 1 mit 2 blauen Linien, Messung 2 mit 3 roten Linien und Messung 2 mit 3 grünen Linien) ohrenabhängig miteinander

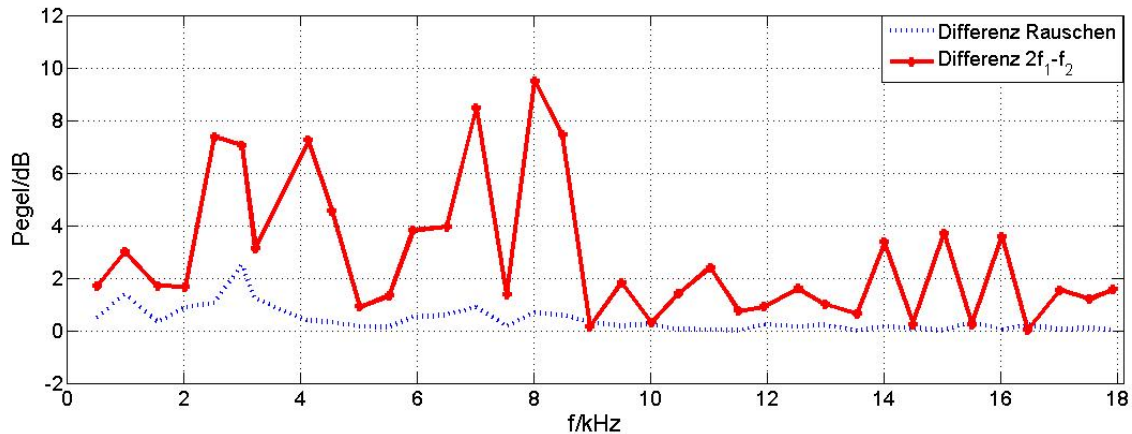


Abbildung 4.12: stellt den Absolutwert der Differenz in dB zwischen den Mittelwerten beider Ohren sowohl für das berechnete SNR der DPOAE $2f_1 - f_2$ (rote Linie) als auch für das Grundrauschen (blau gepunktete Linie), referiert gegen die Frequenz f_2 .

der verglichen. Im oberen Teilbild A ist das Ergebnis des linken und im unteren Teilbild B das Ergebnis des rechten Ohres abgebildet. Absolute Pegelabweichungen von mehr als 5 dB existieren auf dem linken Ohr 5 mal und auf dem rechten Ohr 18 mal. Abweichungen größer 10 dB sind nur einmal rechtsseitig aufgefallen. Pro Ohrseite wurden dabei $3 \times 36 = 108$ Einzelmessungen verglichen.

Wird anstatt der Emission das Hintergrundrauschen wie zuvor beschrieben paarweise verglichen, so ergibt sich die Abb. 4.14. Im oberen Teilbild A ist das Ergebnis des rechten und im unteren Teilbild B das Ergebnis des linken Ohres abgebildet. Pegeldifferenzen größer 4 dB konnten auf dem rechten Ohr für Frequenzen f_2 kleiner $3,5\text{ kHz}$ bzw. links kleiner 1 kHz festgestellt werden. Besonders stabile Messungen mit Abweichungen kleiner 2 dB konnten rechts geschlossen oberhalb von $f_2 = 3\text{ kHz}$ und links ebenfalls geschlossen oberhalb von $f_2 = 1,5\text{ kHz}$ bestimmt werden.

Zur Bestimmung der *Test-Retest Reliabilität* wurden die Faktoren Frequenz, Seite und SNR mittels einer zweiseitigen ANOVA ausgewertet. Für das rechte Ohr ergab dies einen Wert von $p = 0,844$ und für das linke Ohr $p = 0,903$. Dies entspricht einer guten bzw. sehr

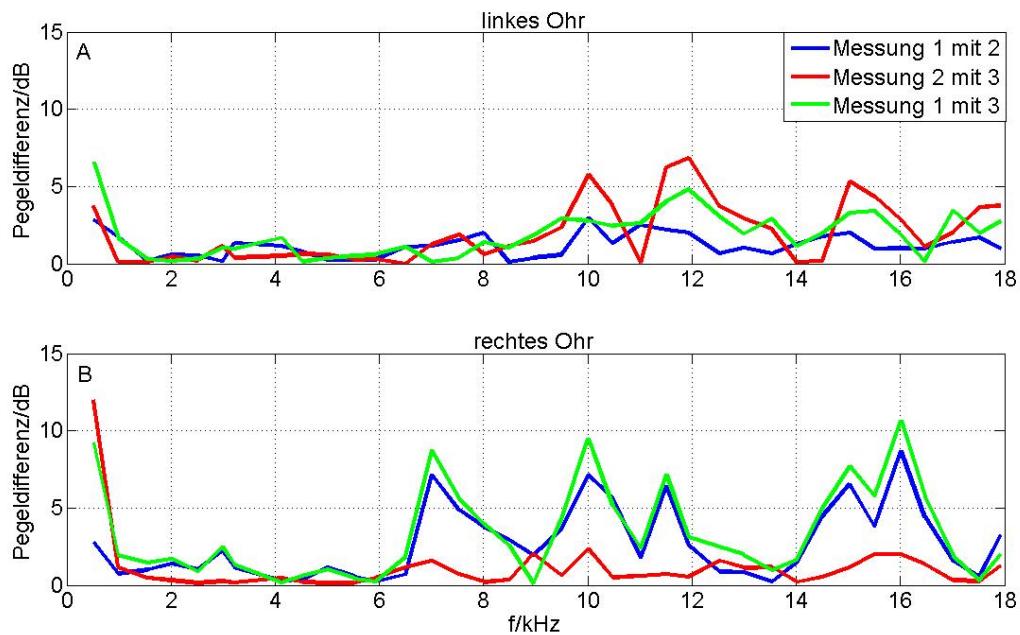


Abbildung 4.13: Pegeldifferenz in dB beider Ohren für die berechnete SNR der DPOAE $2f_1 - f_2$ der einzelnen Messungen gegenüber der Frequenz f_2 . Im oberen Teilbild A wird das Analyseergebnis des linken und im unteren Teilbild B des rechten Ohres gezeigt.

guten *Test-Retest Reliabilität*. Dem gegenüber beträgt die totale Variabilität (Mittelwert der Standardabweichung/Mittelwert aller Messungen) des rechten Ohres 0,1 und des linken Ohres 0,13. Unter Vernachlässigung der seitengetrennten Betrachtung ergibt sich der Wert der totalen Variabilität zu 0,487.

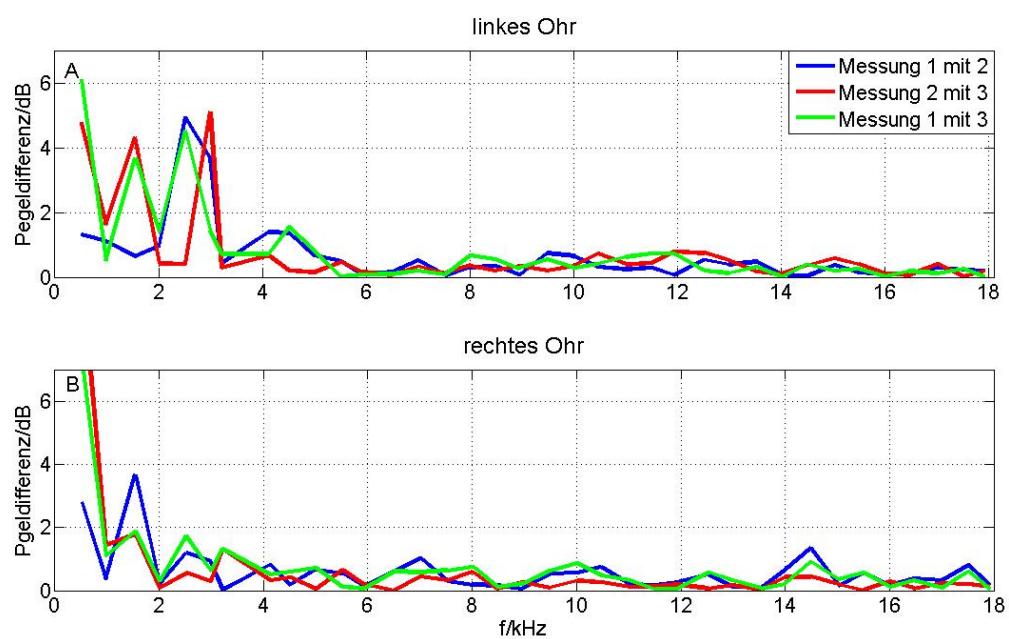


Abbildung 4.14: Darstellung der Differenz des Hintergrundrauschens in dB der einzelnen Messungen gegenüber der Frequenz f_2 dar. Im oberen Teilbild A wird das Analyseergebnis des linken und im unteren Teilbild B des rechten Ohres abgebildet.

4.3.4 DPOAE Messungen bei lärmbelasteten Probanden

Bei der Akquise von Normprobanden für weitergehende Studien [37] ergaben sich auch Fälle, bei denen die Probanden einen deutlichen Hörverlust im Hochtonaudiogramm (mit $f > 10 \text{ kHz}$) hatten. Obwohl diese Probanden nicht in die Studie aufgenommen wurden, brachte die Messung der DPOAE Signale einen erstaunlichen Zusammenhang. Unterscheidungskriterium dieser Probanden zu den definierten Normprobanden (siehe Kap. 3.3) war eine erhöhte Lärmexposition, welche durch das besonders aktive Spielen eines Musikinstrumentes begründet werden konnte. In der nachfolgenden Abb. 4.15 sind vier verschiedene Probanden exemplarisch mit ihren gemittelten DPOAE Signalen als Boxplots mit Median, dem 25% und 75% Quantil sowie dem minimalen und maximalen Wert dargestellt. In jedem Teilbild werden dabei die gemittelten SNR der gemessenen DPOAEs bereichsbezogen gegenüber gestellt. Da sich bei den Messungen zur Test – Retest Reliabilität, siehe Abb. 4.11, ein konstantes Minimum im Bereich von $8 \text{ kHz} < f_2 < 10 \text{ kHz}$ fand, wurde zur Unterscheidung von Emissionbereichen entsprechend ein unterer Frequenzbereich von $2 \text{ kHz} \leq f_2 \leq 8 \text{ kHz}$ definiert. Weiterhin waren OAE in dieser Messung oberhalb von $f_2 > 16 \text{ kHz}$ nur bedingt nachweisbar. Somit kann man einen oberen Frequenzbereich definieren, der diese Punkte wie folgt berücksichtigt $10 \text{ kHz} \leq f_2 \leq 16 \text{ kHz}$. Unter Einbeziehung dieser Struktur ergeben sich die nach folgenden Boxplots. In den linken Boxplots der einzelnen Probanden werden generell die Mittelwerte der Emissionen im Frequenzbereich von $f_2 = 2 \text{ kHz}$ bis 8 kHz und rechts von $f_2 = 10 \text{ kHz}$ bis 16 kHz dargestellt.

Teilbild A spiegelt das Ergebnis einer guthörenden Probandin mit einem mittleren Hörverlust unterhalb dem Gruppendurchschnitt (siehe hierzu auch Kap. 4.3.3) wider. So erkennt man in dieser Abb. 4.15A, dass die Mediane im unteren Frequenzbereich (linker Boxplot) und im oberen Frequenzbereich (rechte Seite) ziemlich identisch bei 16 dB liegen. Der statistische Test (zweiseitige ANOVA) liefert hierzu einen p–Wert von 0,874. Demgegenüber stellt

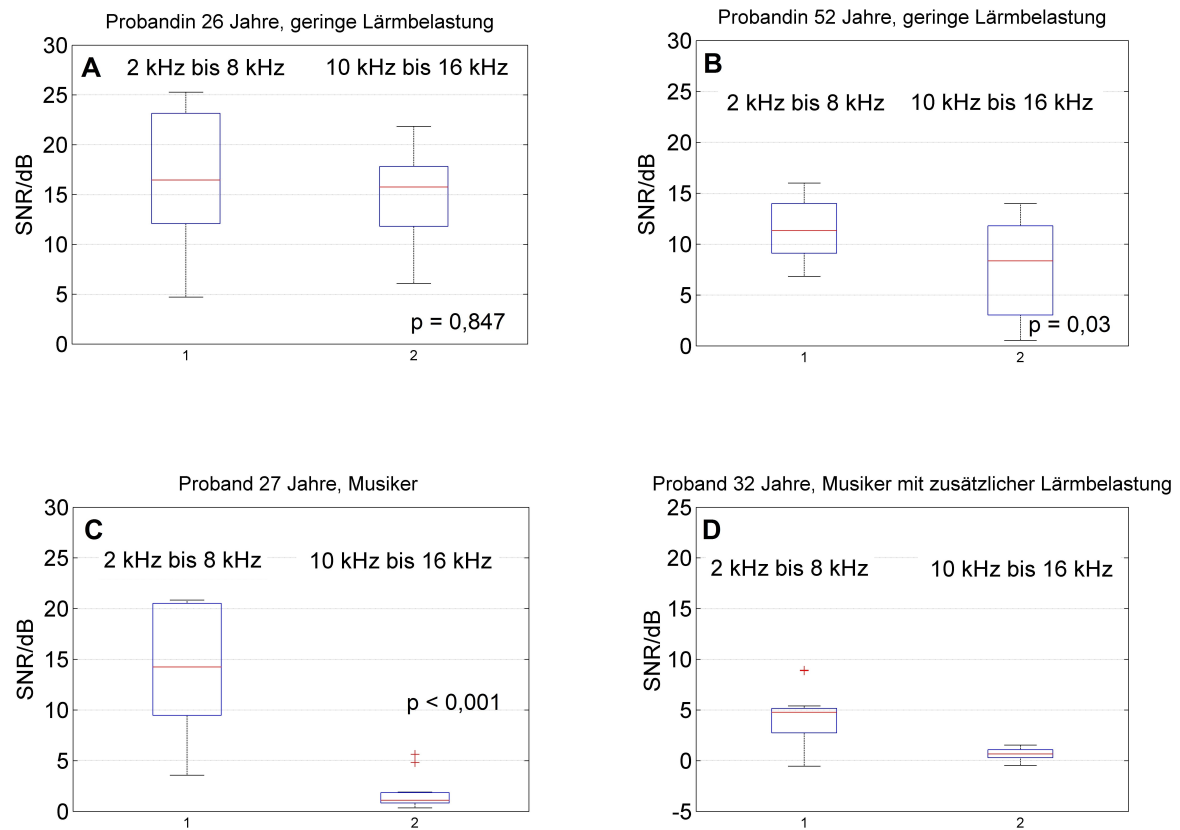


Abbildung 4.15: Als Boxplot dargestellt 4 Probanden (Teilbild A bis D) mit Gegenüberstellung von bereichsbezogenen (links $f_2 = 2 \text{ kHz}$ bis 8 kHz und rechts von $f_2 = 10 \text{ kHz}$ bis 16 kHz) und gemittelten SNR der $2f_1 - f_2$ DPOAE Signalen, entnommen aus den Daten von [73]

die Abb. 4.15C einen 27jährigen Musiker dar, der einen deutlichen Hörverlust im Hochtonbereich (oberhalb von 10 kHz) mit einem Mittelwert von 21 dB/HL hat (Ergebnis nicht gezeigt). Der Hörverlust im unteren Frequenzbereich bis 10 kHz liegt dabei im Bereich der Normpopulation aus Kap. 3.3. Die dazugehörigen SNR der DPOAE-Messungen weisen im unteren Frequenzbereich einen etwa gleich großen Mittelwert knapp 15 dB auf, wie es bei der guthörenden Probandin aus Teilbild 4.15A der Fall ist. Der Verlust der DPOAE-Werte im Hochtonbereich hingegen ist deutlich signifikant (zweiseitige ANOVA $p < 0,001$). Auch liegen diese Emissionswerte bis auf zwei Ausreißern deutlich unter dem Grenzwert für ein

positives OAE-Signal von 6 dB . Bei einem Musiker von 32 Jahren, der zusätzlich noch beruflichem Lärm ausgesetzt ist, wurden weder im unteren noch im oberen Frequenzbereich SNR registriert, die auf eine normvariante Motilität der OHC hinweisen (Abb. 4.15D). Im Tonaudiogramm wurden sowohl im unteren als auch im oberen Frequenzbereich deutliche Hörverluste festgestellt. Im Gegensatz zu den lärmassoziierten Teilbildern C und D sind die Messergebnisse einer 52jährigen Probandin ohne eine übermäßige Lärmbelastung positiver zu bewerten (Median von 11,3 dB im unteren und 7,04 dB im oberen Frequenzbereich). Dabei zeigte der statistische Vergleich (zweiseitige ANOVA) der Boxplots zwischen der 26jährigen und der 52jährigen Probandin signifikante Unterschiede.

4.3.5 DPOAE Messungen bei Kindern während der Chemotherapie

Im Rahmen einer Qualitätssicherungsstudie werden Kinder aus der kinderonkologischen Klinik besonders umfangreich hörtechnisch untersucht. Neben hochtonaudiometrischer Erfassung der Hörschwellen bis 18 kHz werden auch die otoakustischen Emissionen ermittelt. In diesem Zusammenhang wurde die nachfolgende Messung an einer jungen Patientin im Alter von 13 Jahren durchgeführt. Wie schon im vorangehenden Unterkapitel bzw. in Abb. 4.15, sind auch in der nachfolgenden Abb. 4.16 die ermittelten SNR der $2f_1 - f_2$ DPOAE Signale (mit $P_1 = 65\text{ dB}$, $P_2 = 55\text{ dB}$ und $f_2/f_1 = 1,2$) als Boxplot - in den unterschiedlichen Frequenzbereichen klassifiziert - detailliert gezeigt. Liegen die Medianwerte beider SNR vor

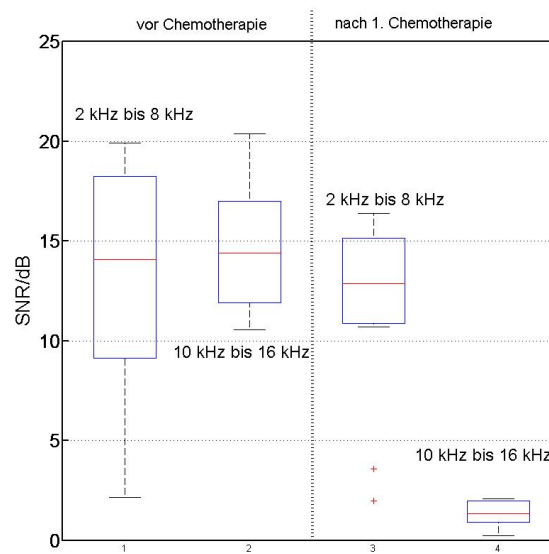


Abbildung 4.16: Als Boxplot dargestellt den Einfluss der ototoxischen Chemotherapie bei einer jungen Patientin mit Gegenüberstellung von bereichsbezogenen (links $f_2 = 2\text{ kHz}$ bis 8 kHz und rechts von $f_2 = 10\text{ kHz}$ bis 16 kHz) und gemittelten SNR der $2f_1 - f_2$ DPOAE Signalen.

der Chemotherapie auf gleichem Niveau von ca. 14 dB , so konnte nach der ersten Chemotherapie ein Einbruch der DPOAEs im Hochtonbereich signifikant festgestellt werden. Der Median des Emissionsergebnisses vom unteren Frequenzbereich ($2 \leq f_2 \leq 8\text{ kHz}$) lag

dabei im Bereich des entsprechenden Emissionswertes vor der Chemotherapie, wobei die Unterschiede zwischen den Emissionswerten in unteren Frequenzbereich von f_2 gegenüber den Werten im oberen Bereich nicht signifikant waren. Nach der Chemotherapie wurde dieser Vergleich mit $p < 0,001$ hoch signifikant. Dem gegenüber konnten die DPOAEs im unteren Frequenzbereich nicht signifikant unterschieden werden. Rein rechnerisch ergab sich jedoch hier ein etwas größerer Medianwert nach der Chemotherapie, als im Vergleich vor der Therapie.

4.3.6 DPOAE Messungen am Tiermodell

Das letzte Unterkapitel der Ergebnisse befasst sich mit dem Nachweis von DPOAEs im Tiermodell. Im Rahmen einer Tierstudie gemäß § 10 TSchG wurden DPOAEs auch an einer narkotisierten Maus gemessen. Das Ergebnis dieser Messung wird in der folgenden Abb. 4.17 als Screenshot wieder gegeben. Neben den eingestellten Schalldruckpegeln $P_1 = 55 \text{ dB/SPL}$ und $P_2 = 45 \text{ dB/SPL}$ zeigen die oberen Signalverläufe das Analyseergebnis des APE-Schätzer Φ_{ss}^γ bei der Stimulationsfrequenz $f_1 = 16 \text{ kHz}$ und $f_2 = 18 \text{ kHz}$. Dabei markieren die roten Punkte die Emissionsfrequenz $f_{dp} = 2f_1 - f_2$ und die grünen Punkte die Frequenz $f_{dp} = f_2 - f_1$. Neben diesen Distortionsprodukten ist auch die Emissionslinie $f_{dp} = 0,5f_2$ insbesondere für das rechte Ohr im APE-Schätzer Φ_{ss}^γ bemerkbar.

Die unteren Teilbilder zeigen mittels roter Balken das Ergebnis der ermittelten SNR der $2f_1 - f_2$ DPOAE-Komponenten. In den oberen Teilbildern skaliert die Frequenz die x-Achse und in den unteren Teilbildern skaliert f_2 die x-Achse.

Deutlich erkennt man, dass sehr hohe DPOAE Pegel für Frequenzen von $f_2 > 10 \text{ kHz}$ bei geringer Stimulation ($P_1 = 55 \text{ dB/SPL}$ und $P_2 = 45 \text{ dB/SPL}$) gemessen werden können.

Darüber hinaus ist im Bereich von 9 kHz in der Abb. 4.17 eine deutliche Emissionsspektrallinie sichtbar. Diese Linie gehört zu dem Verzerrungsprodukt mit der Frequenz $f_{dp} = 3f_1 - 2f_2 = 9.011 \text{ Hz}$ (siehe Tabellenwert in der Abb. 4.7).

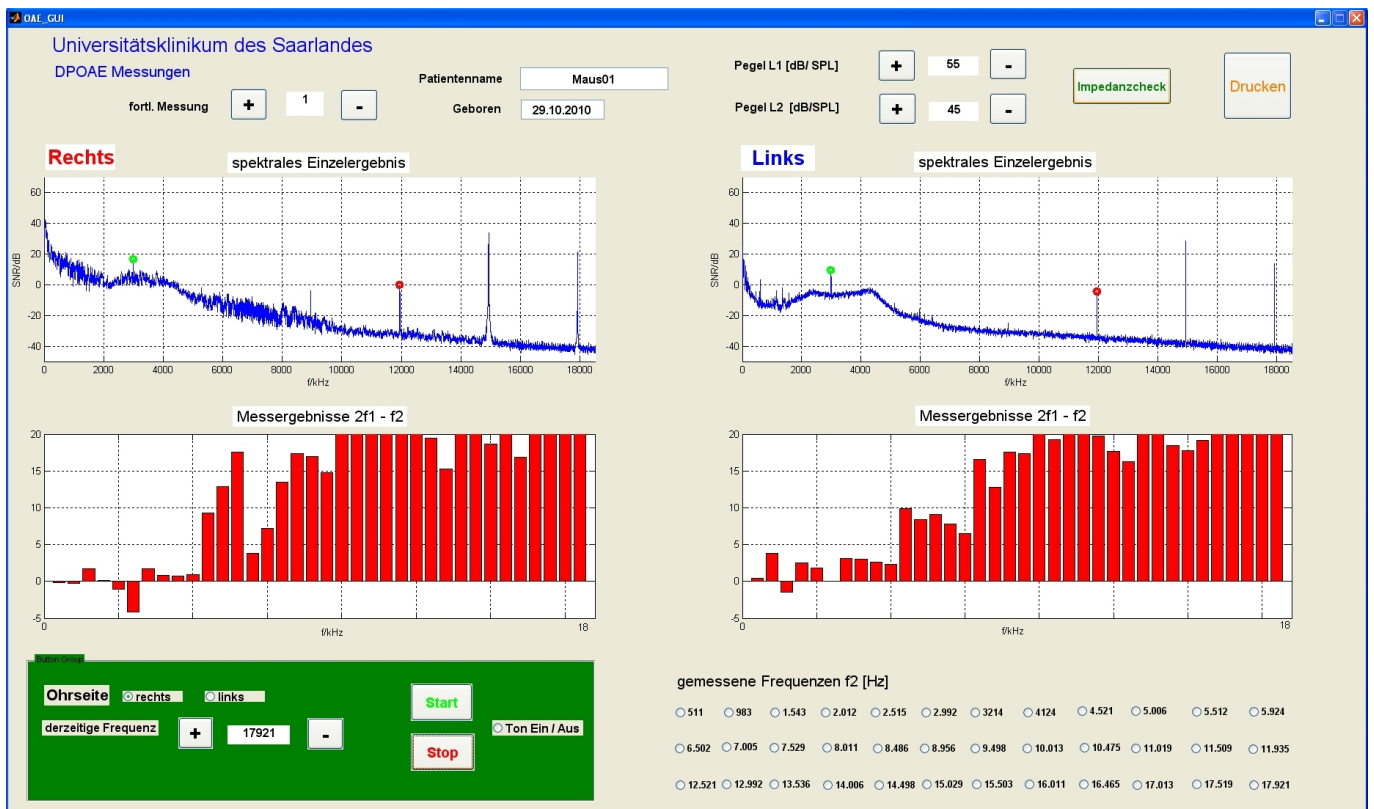


Abbildung 4.17: Screenshot der DPOAE Messung einer narkotisierten Maus mit den Pegeln $P_1 = 55 \text{ dB/SPL}$ und $P_2 = 45 \text{ dB/SPL}$. Die oberen Teilbilder sind das Analyseergebnis Φ_{ss}^γ für die letzte Messung mit $f_1 = 16 \text{ kHz}$ und $f_2 = 18 \text{ kHz}$. Die unteren Teilbilder zeigen mittels roten Balken die ermittelten SNR der $2f_1 - f_2$ DPOAE-Komponenten in Abhängigkeit der Frequenz f_2 .

Kapitel 5

Diskussion

In Analogie zum Kapitel 4, Ergebnisse werden nun die dort gewonnenen Daten in den Unterkapiteln der Diskussion entsprechend diskutiert. Neben dem Vergleich mit der Literatur werden auch eigene Gedanken und Intensionen dargelegt.

5.1 Vergleich der Performance an synthetischen Daten

Zur Verbesserung des SNR von otoakustischen Emissionen werden üblicher Weise Mittelungstechniken angewendet [20], [66]. Das Auswerten der sehr kleinen DPOAE Mikrophonsignale erfolgt im Frequenzbereich. Um vom Zeit- in den Frequenzbereich unter Anwendung der Mittelungstechnik zu gelangen, gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten. Zum einen können die Zeitsignale in kleine Pakete zerlegt werden, um diese anschließend zu mitteln und über die Fouriertransformation in den Frequenzbereich zu überführen (*linear averaging in the time domain = LATD*). Zum anderen kann jede Zeitsequenz in seine Frequenzkomponenten überführt und anschließend gemittelt werden (*power spectra averaging = PSA*)

[87]. Popelka et al. [87] konnten dabei zeigen, dass diese Techniken (LATED vs. PSA) den SNR im extrahierten Signal verbessern. Vergleicht man die Verfahren miteinander, so ist das LATED Verfahren gegenüber der PSA-Methode geeigneter. Insbesondere dominierte der reduzierte Noiseanteil mit seiner geringeren Varianz in der LATED-Berechnung.

Unabhängig von der Mittelungsart werden hierbei sehr hohe Zeit- und Frequenzauflösungen zur Darstellung des Resultates benötigt [78]. Generell gilt, dass das Mitteln von Signalen einer Low-Pass-Filterung der Daten entspricht. Somit schränkt diese Technik die Bandbreite des Signals bzw. Sequenz erheblich ein. Üblicher Weise wird die *cut-off frequency of the low-pass filter* auf einen Wert von $\approx 1/10 f_s$ ausgelegt (vergleiche hierzu auch [12]).

Auf der Basis von simulierten Daten verglichen die Autoren in [69] eine Korrelationstechnik auf der Basis einer maximum likelihood Methode (MLM) mit der gefensternten Fast Fourier Transform (STFT). In Gegenwart einer 3 dB/SPL DPOAE Amplitude (P_{dp}) war die MLM mit einer Differenz von kleiner als 2 dB besser als das STFT Verfahren.

Eine weitere Möglichkeit, um das SNR zu verbessern, wurde von Delgado et al. [20] vorgeschlagen. Sie favorisierten dabei eine adaptive Rauschunterdrückung *adaptive noise cancellation (ANC)*. Mittels dreier Mikrofone, wobei das erste in der Nähe des zu testenden Ohres, das zweite auf der kontralateralen Ohrseite als interne Rauschquellenreferenz und das dritte Mikrofon im Bereich des Patientenkopfes als externe Rauschquellenreferenz platziert werden, konnte eine Rauschreduktion erreicht werden. Durch den Vergleich von externer und interner Rauschquelle mit dem Messsignal, kann dieses von diesen Anteilen befreit werden und es ergibt sich ein Gewinn von ca. 10 dB . Andere Techniken zur Abschätzung von DPOAE-Signalen, wie in [88] und [122] dargestellt, nutzen die Möglichkeit von adaptiven Filtern. Die Autoren dieser Publikationen beschreiben auf Grundlage von simulierten Daten folgende drei Hauptmerkmale ihrer Technik: 1.) einfache Struktur, 2.) hohe Rauschimmunität sowie Robustheit und 3.) schnelles Erreichen des Konvergenzkriteriums von

6 dB über dem Rauschhintergrund. So konnte die Messzeit noch signifikant in Gegenwart eines SNR von -13 dB gegenüber der in [69] beschriebenen Methode reduziert werden.

Auch existiert ein Deutsches Patent, DE 196 23 871, welches zur Analyse von DPOAEs eine Methode der Phasensynchronizität beschreibt. Die Idee besteht darin, dass regelmäßig präsentierte Stimuli immer wieder den gleichen, deterministischen Prozess anstoßen. Dies bedeutet, dass die komplexwertigen Phasenvektoren der Emissionssignale f_{dp} immer wieder den gleichen Wert haben. Bei zufälligen Ereignissen ist dies nicht der Fall und die Synchronizität geht verloren. So könne man deutlich zwischen angestoßenen und willkürlichen Prozessen unterscheiden [123]. Diese Idee ist nicht neu. Schon 1996 wurde ein ähnliches Verhalten bei chaotisch verhaltenen Systemen aus der nichtlinearen Dynamik beobachtet [94]. Solche Analysesysteme reagieren im Gegenzug sehr empfindlich auf Phasenjitter, die zum Beispiel durch Quantisierungsfehler verursacht werden. Zur Messung solcher Signale ist demnach ebenfalls eine hohe Zeit- und Frequenzauflösung nötig, welches die Bandbreite des Mikrofonsignals bei konstanter Samplefrequenz deutlich limitiert.

Mit dem APE-Algorithmus wiederum können Mikrofonssignale bis zur theoretischen Grenze des Nyquist–Shannon Theorem analysiert werden. Mit dem Berechnungsansatz von Gl. 4.5 können noch sichere Emissionen bei einem SNR_T von -35 dB nachgewiesen werden (siehe Abb. 4.3). Somit ist dieser APE-Algorithmus auch unempfindlicher gegenüber Rauschen, verglichen mit -5 dB SNR_T in [69] oder -25 dB SNR_T in [122]. Bei einem SNR_T von -25 dB beträgt der frequenzunabhängige SNR des APE-Schätzers $> (6.5 + 3\sigma) \approx 9$ dB, siehe Abb. 4.3.

Ein strukturelles Problem der Rauschunterdrückung bei der Anwendung des APE-Schätzers ist die Empfindlichkeit gegenüber deterministischem Rauschen. In den Abb. 3.1, 3.4 und Abb. 4.6 ist dies erkennbar. Da die Verzerrungsprodukte der Emission jedoch frequenzgenau definiert sind, ist es am besten, Reiztöne zu wählen, deren auslösende OAE

nicht mit diesen Störreizen korrelieren. Des Weiteren werden Auswirkungen von impulsförmigen Störungen durch den Ansatz der Korrelationstechnik ebenfalls stark gemindert. Darüber hinaus zeigt der neue Ansatz einen gegenüber der derzeit angewandten Methode zur Messung von DPOAEs um mindestens $\approx 5 \text{ dB}$ bessere Auswertergebnisse (siehe Abb. 4.3). Der theoretisch größte SNR befindet sich dabei bei dem SNR_T -Wert von -18 dB .

5.2 Modellierte otoakustische Emissionen

Grundlage dieser Modellierung ist die Tatsache, dass es mindestens zwei DPOAE-Quellen geben muss [40], [60], [103], [101] und [117]. Da Wellen die Eigenschaft haben zu interferieren, siehe Kap. 2.4, ist es naheliegend, dass auch diese ausgelösten Emissionen sich ähnlich verhalten. Bei DPOAE Messungen mit den Parametern $P_1 = 65 \text{ dB}$, $P_2 = 55 \text{ dB}$ und $f_2/f_1 = 1,2$ kommt es bei jungen, normalhörigen Menschen oft vor, dass das SNR der DPOAEs im Bereich von $8 \text{ kHz} < f_2 < 10 \text{ kHz}$ ein stabiles Minimum besitzt (siehe Abb. 4.11). Wird jedoch die Pegeldifferenz vergrößert, zum Beispiel $P_1 = 65 \text{ dB}$ und $P_2 = 45 \text{ dB}$, so kommt es häufig zu einer Erhöhung des SNR in diesem Bereich, siehe Abb. 4.10. Erklären kann man sich dieses Verhalten damit, dass bei der Vergrößerung des Pegelabstandes der Quellenort zwischen den Stimuli f_1 und f_2 in Richtung des Ortes von f_2 verschoben wird. Somit verändert sich auch der Abstand zwischen den beiden Quellen und aus einer destruktiven Interferenz kann nun eine konstruktive Interferenz werden. Obwohl diese Thematik von hohem Interesse im Hinblick auf die Abschätzung der Hörschwelle gemäß der Janssenschen Pegelschere¹ [50] ist, wurde dieser Zusammenhang nicht weiter betrachtet. Durch die Analysemethode des APE-Schätzers können zwar noch kleine, deterministische Signale in einem starken Hindergrundrauschen detektiert werden, die

¹Die Pegelschere setzt voraus, dass bei der Reduzierung der Pegel auch die Emissionen sich verringern. Dabei wird der Pegelabstand zwischen den Stimuli P_1 und P_2 kontinuierlich, nach einem linearen Zusammenhang, angepasst.

Resultate verlieren dabei jedoch ihre Zeitinformation. Deshalb können Phasenbeziehungen in den deterministischen Signalen nicht extrahiert werden. Die Phaseninformationen liegen jedoch bei den Mittelungstechniken noch vor. Bei DPOAE Messungen am Tiermodell unter Anwendung der Mittelungstechnik konnte gezeigt werden, dass $2f_1 - f_2$ Emissionen im unteren Frequenzbereich vornehmlich aus dem Bereich der Überlappung der Stimuli (wave-fixed) stammen, wohingegen Emissionen aus dem höherfrequenten Bereich überwiegend aus dem Bereich ihrer CF (place-fixed) ausgelöst werden. So konnten Withnell et al. (2005) [116] bei Experimenten an Meerschweinchen zeigen, dass die Phasenbeziehung der $2f_1 - f_2$ Emission bis etwa 12 kHz einen linearen Verlauf aufwies (Delay von $\approx 32\text{ }\mu\text{s}$) und für Frequenzen größer 14 kHz stark anstieg und bei 18 kHz einen Delay von $\approx 280\text{ }\mu\text{s}$ hatte. Um weitere Effekte über den Zweiquellenmechanismus hinaus zu erforschen, wurden von einige Autoren einzelne Quellen über akustische Traumen beschallt, um die Funktion der OHC zu stören [117]. Withnell et al. (2006) [117] fanden hierbei jedoch keinen signifikanten Einfluss eines Lärmtraumas ($f = 12\text{ kHz}$, 100 bis 105 dB/SPL) auf die basalen Quellenanteile der DPOAEs im Bereich von $8.000 \leq f_2 \leq 8940$.

Eine andere Möglichkeit OAEs zu supprimieren besteht darin, über kontralaterale Beschallung die Funktion der OHC im ipsilateralen Ohr zu verändern [3], [34], [43], [76], [77], [86]. Mit der im Kap. 4.2. vorgestellten Simulation konnte gezeigt werden, dass neben dem Distorsionsprodukt $2f_1 - f_2$ auch eine recht starke Emission bei der Frequenz $f_2 - f_1$ existiert. Bei der Simulation A (Pegeldifferenz 10 dB) und Simulation B (gestörte Funktion der OHC im apikalen Bereich) zeigten sich bei der Analyse der $2f_1 - f_2$ Emission keine wesentlichen Unterschiede ($\Delta \approx 1,7\text{ dB}$). Mathematisch würde dies bedeuten, dass der Anteil aus dem linearen Bereich BM konstruktiv etwa $1,7\text{ dB}$ beträgt. Bei der $f_2 - f_1$ Emission konnte genau das Gegenteil beobachtet werden. Die Differenz zwischen diesen Anteilen betrug $\approx -4\text{ dB}$. Dies bedeutet, dass bei gestörten OHC im Bereich der linearen Emission (im Bereich von $x = 18\text{ mm}$, siehe Abb. 4.4A), die $f_2 - f_1$ Emission um etwa 4 dB größer ist,

als im ungestörten Zustand, d. h. destruktive Interferenz bei der Simulation A. Dementsprechend kann man postulieren, dass die Gesamtemission mit der Zuordnung $f_{dp} = f_2 - f_1$ eine starke Abhängigkeit auch von der Emission aus dem linearen Bereich oder ihrem CF Bereich der BM hat. Diese Erkenntnis deckt sich ebenfalls mit den Messungen an der Normpopulation, wo große SNR bei hohen Frequenzen von f_2 mit der Emission $f_2 - f_1$ gefunden wurden (siehe Abb. 4.9B).

Eine Änderung der Pegeldifferenz von 10 dB Stimulation A auf 20 dB Simulation B (im ungestörten Zustand der OHC) zeigte in allen Emissionen eine reduzierte Amplitude. Der errechnete Wert von $\Phi_{ss}^\gamma(f_2 - f_1)$ von $-12,64$ dB auf -43 dB ging extrem zurück. Dies könnte ebenfalls für eine destruktive Interferenz sprechen.

5.3 Messung eines klinischen DPOAE Signals

Mit der Darstellung von Abb. 4.6 wurde die Leistungsfähigkeit des APE-Schätzers anhand einer einzelnen DPOAE Messung gezeigt. Die Akquisitionszeit einer solche Messung beträgt frequenzunabhängig generell 5,02 s. Als Vergleich wird hierzu in [46] beschrieben, dass für eine Messung 198 Mittelungen mit einer Zeitspanne von je 81,92 ms durchgeführt werden. Multipliziert man nun die Anzahl der Einzelmessungen von 198 mit dieser Zeitspanne von 0,08192 s, so erhält man eine Gesamtmesszeit von 16,22 s pro gemessener Emissionswert. Der dabei entstehende Störbefreiungsgewinn beträgt $\sqrt{198} = 14,07$ dB. Verglichen mit der neuen Methode, die eine Messzeit von 5,02 s pro Frequenz besitzt, sind dies erheblich schlechtere Werte (vgl. hierzu Tabelle 3.1). Gleiches gilt für die Frequenzauflösung. Sie ist mit dem neuen Algorithmus viel feiner geworden (2,34 Hz vs. etwa 50 Hz). Es zeigte sich, dass die Bestimmung von Frequenzen dabei bis auf ± 1 Hz genau reproduziert werden kann (siehe Abb. 4.6). Weiterhin können noch Emissionen sicher nachgewiesen werden,

deren Signal-Rausch-Verhältnis sich im Bereich von -38 dB befindet, wie es im Kapitel 4 Ergebnisse berechnet und in Abb. 4.3 dargestellt wurde.

Im Gegensatz zur herkömmlichen Analysetechnik, deren Diagnosefokus alleinig auf die Auswertung der OAEs mit der Zuordnung $2f_1 - f_2$ liegt [45], ist es mit dieser neuen Methode möglich, multifrequente OAEs nachzuweisen. Die in der Abb. 4.6 gezeigte Einzelmessung eines sehr gut hörenden Normprobanden spiegelt dabei nicht das Verhalten der Gesamtgruppe wider. Nobili und Mammano (1996) [81] beschrieben physikalische Parameter des Innenohres, die sich mit dem Bereich des nichtlinearen Verhaltens der OHCs befassen. Anhand ihrer Modellparameter konnten sie zeigen, dass laute Stimuli (in der Größenordnung von etwa 100 dB) Verzerrungsprodukte höherer Ordnung auslösten, als es bei Stimuli im Bereich von 40 dB der Fall war. Dies könnte auch eine Erklärung für die hohe Anzahl der Verzerrungsprodukte sein, die in der Abb. 4.6 zu sehen sind. In diesem Zusammenhang zeigten Siegel und Hirohata (1994) [105] bei Schallmessungen im äußeren Gehörgang, dass sich aufgrund von stehender Wellen Schallpegelunterschiede von bis zu 20 dB zwischen der Position des Messmikrophons am Trommelfell und an der DPOAE-Sonde bei der Frequenz von etwa $f_2 = 7\text{ kHz}$ ergaben. Im konkreten Fall der Abb. 4.6 könnte dies ebenfalls so sein. Durch den Effekt der Pegelüberhöhung und die in diesem Bereich einsetzende starke nichtlineare Verstärkung der OHCs ist eine solche Messung mit dieser Anzahl von weiteren Verzerrungsprodukten durchaus zu erwarten. Dementsprechend sind Messungen von OAEs im Bereich dieser Frequenz durch einen eventuellen Effekt der Pegelanhebung immer kritisch zu hinterfragen.

5.4 Normpopulation

Die Messung der OAEs an einer Normpopulation von 10 Probanden bzw. 20 Ohren zeigt die Effektivität des neuen APE-Schätzers. Insbesondere konnten bei einigen Probanden OAEs bis in den Bereich von 18 kHz nachgewiesen werden, deren SNR sich deutlich oberhalb von 6 dB befand. In der täglichen Routine werden jedoch DPOAEs üblicher Weise nur bis zu einer Frequenz von $f_2 = 6\text{ kHz}$ gemessen [45]. Bis zu diesem Bereich können Überlagerungseffekte durch stehende Wellen der Schallausbreitung zwischen Ohrsonde und Trommelfell bzw. Artefakte aus der Kalibriermessung vernachlässigt werden [105]. Durch die Geometrie des Ohres und der frequenzabhängigen Wellenlänge des Schalls sind dies physikalische Effekte, deren Einfluss sich theoretisch oberhalb von 10 kHz bemerkbar machen könnte [39], [41]. Dieser Sachverhalt verdeutlicht die Abb. 2.8 im Kapitel Grundlagen. Durch den röhrenartigen Aufbau des Gehörganges besitzt dieser Kanal eine richtungsunabhängige Resonanzfrequenz von etwa $3,53\text{ kHz}$ [33]. Dieser Effekt bewirkt, dass Schalldruckpegel in diesem Frequenzbereich einen Gewinn von etwa 7 dB erfahren. Berücksichtigt man, dass gemäß Gl. 4.7 die Frequenz der Emission $f_{dp} = 2f_1 - f_2$ auch als $f_{dp} = 0,6\bar{6}f_2$ beschrieben werden kann, so stellt man fest, dass sich das Maximum der $2f_1 - f_2$ Emission in Abb. 4.8 im Kapitel Resultate bei $f_2 = 5,5\text{ kHz}$ befindet, welches genau der zuvor beschriebenen Resonanzfrequenz des Gehörganges entspricht ($0,66 \times 5,5\text{ kHz}$).

Ein demgegenüber gegenläufiger Effekt wird in Abb. 4.10 im Kapitel Ergebnisse beschrieben. Bei der Reizkombination $P_1 = 65\text{ dB/SPL}$ und $P_2 = 55\text{ dB/SPL}$, mit $f_2/f_1 = 1.2$ befindet sich bei normalhörenden Probanden oftmals ein Emissionsminimum im Bereich von $8 \leq f_2 \leq 10\text{ kHz}$. Eine an zwei Probanden durchgeführte Messung mit geänderter Reizsituation ($P_1 = 65\text{ dB/SPL}$ und $P_2 = 45\text{ dB/SPL}$) ergab eine vergrößerte Emission, als es bei der Standardreizung der Fall war. Eine Erklärung für diesen Effekt könnte das Quellenmodell, wie es in Abb. 2.7 gezeigt wird, geben. Durch die Annahme von

Überlagerungen aus zwei unterschiedlichen Quellen, ist eine konstruktive und destruktive Interferenz möglich. Wird die Pegeldifferenz zwischen den Reizen variiert, so verändert sich entsprechend der Abstand dieser Quellenorte zueinander. Bei einem größeren Pegelabstand (20 dB/SPL anstatt 10 dB/SPL) wird der Schnittpunkt der einhüllenden Wanderwellenbewegungen der Stimuli f_2 und f_1 nach basal verschoben und der Abstand beider Quellen vergrößert sich. Durch diese Vergrößerung treffen beide Wellenzüge in einer anderen Phasenbeziehung aufeinander und ergeben summarisch eine höhere Emission. Das Phänomen dieser Interferenz wird auch für das stark schwankende Verhalten von DPOAEs in unmittelbarer Nachbarschaft verantwortlich gemacht. Basierend auf vielen Messungen konnte man zeigen, dass OAEs, deren Primärreize nur einige Hertz auseinander liegen, Emissionspegelunterschiede von bis zu 30 dB/SPL aufwiesen, obwohl die Reizpegel konstant gehalten wurden. Die sich hieraus ergebenden Minima und Maxima werden in der Literatur als Feinstruktur bezeichnet. In der Arbeit von Plinkert et al. (1997) [85] wurde zusätzlich zu den zwei Reiztönen f_1 und f_2 ein weiterer, dritter Ton mit $f_3 = 2f_1 - f_2 - 25 \text{ Hz}$ eingesetzt. Alle drei Töne wurden über eine DPOAE-Sonde ipsilateral dem untersuchenden Ohr appliziert. Dabei wurde der Pegel P_3 von -20 dB/SPL bis 50 dB/SPL variiert. Es zeigte sich dabei, dass es im Bereich eines Feinstruktur-Maximums zu einer Reduzierung der $2f_1 - f_2$ Emission kam, wenn der Pegel P_3 vergrößert wurde. Umgekehrt wiederum vergrößerte sich die $2f_1 - f_2$ Emission in einem Feinstruktur-Minimum, bei der gleichen Pegelanhebung von P_3 . Dieses inverse Verhalten der OAEs wird ebenfalls auf die Existenz von mindestens zwei Quellen zurückgeführt [42], [85].

In der Literatur werden zur Unterscheidung von Quellenanteilen zum einen die Phasenbeziehung der gemessenen komplexen DPOAE-Amplitude genutzt [52], [109] und zum anderen wird die OAE in Gegenwart eines dritten Tones (Suppressor), welcher zusätzlich dem gemessenen Ohr präsentiert wird, registriert. Dieser Supressorton f_3 hat dabei eine Frequenz,

die sich knapp oberhalb der Zuordnung von $f_{dp} = 2f_1 - f_2$ befindet [42], [85]. Plinkert et al. (1997) nutzten für diese Messungen eine Verschiebung von 25 Hz ($f_3 = 2f_1 - f_2 + 25$).

Eine andere Messsituation befasst sich mit dem kontralateralen Einfluss von Höreindrücken auf registrierte DPOAEs. Gegenstand dieser Methode ist es, efferente Abhängigkeiten der OHCs über das MOC zu manifestieren [3], [76].

Aufgrund schwieriger Messbedingungen [105] ist die Registrierung von DPOAEs im Hochtonbereich ($f_2 > 10 \text{ kHz}$) derzeit immer noch Gegenstand von Forschungsvorhaben, und die Messmethode wird derzeit nur in wenigen Zentren überhaupt durchgeführt. Insbesondere die Forschergruppe von Laura E. Dreisbach (State University, San Diego, USA) hat auf diesem Gebiet eine große Expertise. Die Registrierung der hochtonausgelösten DPOAEs wurde dabei mittels einer Messtechnik aufgezeichnet, die für diese Anwendung so zusammengestellt wurde [21], [22], [23]. Extrahiert wurden die Emissionen über konventionelle Algorithmen, wie sie derzeit immer noch in den klinisch eingesetzten Geräten vorhanden sind. Dementsprechend sind auch nur wenige Veröffentlichungen existent, die sich mit diesem Thema befassen: Dreisbach et al. (2001) und (2006) sind hierbei die primären Arbeiten. In der Publikation von Dreisbach et al. (2001) [22] wird generell die Messmöglichkeit von hochtonausgelösten DPOAEs (bis 20 kHz) evaluiert. In diesem Zusammenhang wurden an 28 Probanden DPOAEs mit einer entsprechenden Sonde aufgezeichnet und mit Schalldruckmessungen, die in unmittelbarer Nähe zum Trommelfell aufgenommen wurden, verglichen. Es zeigte sich, dass sich die von Siegel und Hirohata (1994) [105] berichteten Schallpegelabhängigkeiten auch bei dieser Studie bewahrheiteten. Dementsprechend wurden in der Publikation von Dreisbach et al. (2006) (Resultat von 200 Einzelmessungen) lokale Minima im Bereich von 3 und 8 kHz (bei der Pegelreizung mit $\Delta P = 10 \text{ dB}$) berichtet. Weiterhin existierte ein Maximum bei ca. 5 kHz. Das gleiche Verhalten der geschätzten Emissionen fanden auch wir in unserer Studie, siehe Abb. 4.8. Somit kann das

globale Verhalten beider Studien als äquivalent betrachtet werden. Entgegen der Studien von Dreisbach et al. (2001, 2006), bei denen das Grundrauschen mit steigender Frequenz zunahm, fiel es mit dem APE-Schätzer ab. In der Publikation von Dunckley and Dreisbach (2004) [23] konnte gezeigt werden, dass basierend auf 74 DPOAE-Messungen bis $f_2 = 16 \text{ kHz}$ keine signifikanten, geschlechtsabhängigen Unterschiede bestanden. Auch konnte man bei den gemittelten Ergebnissen erkennen, dass sich das DP-Diagramm über die Frequenz ein ähnliches Bild mit Minima und Maxima enthielt, wie es schon zuvor beschrieben wurde.

Alle zuvor beschriebenen Publikationen von Dreisbach und Mitarbeitern bzw. Dunckley and Dreisbach befassten sich mit der Darstellung und Reproduzierbarkeit von hochtonausgelösten DPOAEs bei Probanden ohne audilogische Auffälligkeiten. Demgegenüber untersuchten Kei et al. (2007) [55] die Reproduzierbarkeit von DPOAEs bis 16 kHz bei Kindern mit audilogischen Auffälligkeiten. Dabei klassifizierten Kei et al. (2007) 50 Kinder ($\varnothing 6,3$ Jahre) in folgende 3 Gruppen:

- Gruppe 1: 16 Ohren mit auffälligem Tympanogramm und fehlendem Stapediusreflex bis 105 dB/SPL ,
- Gruppe 2: 61 Ohren mit unauffälligem Tympanogramm und positiven Stapediusreflex zwischen 70 und 100 dB/SPL (=Kontrollgruppe),
- Gruppe 3: 23 Ohren mit nicht genau zuordbarer Klassifikation, entweder Gruppe 1 oder Gruppe 2.

Bei der Darstellung der gemittelten DPOAE-Amplituden ist erkennbar, dass die Gruppe 2 und Gruppe 3 im Bereich von $1,5 \text{ kHz}$ bis 13 kHz einen fast gleichen Verlauf besitzen und der Unterschied zwischen beiden Graphen max. 5 dB beträgt. Der überschlägig ermittelte

durchschnittliche SNR lag bei etwa 18 *dB*. In der dritten Gruppe wurden positive Emissionswerte (mit einem $SNR > 6$ *dB*) im Bereich von 3 *kHz* bis 6 *kHz* und oberhalb von 9,5 *kHz* registriert. Nebenbefundlich zeigte sich in den Messungen, dass sich im Bereich von 6 *kHz* eine in allen Gruppen ausgeprägte Emissionspitze befindet. Dieses Phänomen kann mit der Existenz von Überhöhungen der Schalldruckpegel in diesem Frequenzbereich erklärt werden [105]. Weiterhin erkennbar ist, dass sich das gemittelte Grundrauschen aller Gruppen im Bereich von -15 *dB/SPL* und -10 *dB/SPL* befand und in Teilbereichen der Unterschied statistisch signifikant war, insbesondere zwischen den Gruppen 1 und 2 bzw. 1 und 3. Im Gegensatz hierzu sind die mit dem APE-Schätzer ermittelten Werte des Grundrauschens insbesondere oberhalb von 4 *kHz* im hohen Maße konsistent (siehe Abb. 4.11). Weiterhin verweisen die Autoren in Kei et al. (2007) [55] auf die Problematik, dass es keine Bezugswerte für DPOAEs in dem Frequenzbereich bis 16 *kHz* existieren.

5.5 Test – Retest Reliabilität

Erste publizierte Messungen über die Registrierung von DPOAEs im Hochtonbereich am Menschen mit $f_2 > 10$ *kHz* bis 20 *kHz* wurde in der Arbeitsgruppe von Laura E. Dreisbach 2001 durchgeführt [22]. Fünf Jahre später wurde von dieser Arbeitsgruppe dann eine Publikation über die Reliabilität von hochtonausgelösten DPOAEs veröffentlicht [21]. Weitere Publikationen zu diesem Themenkomplex sind nicht bekannt. Dementsprechend beschränkt sich auch die folgende Diskussion auf diese Arbeiten.

In obiger Publikation [21] wurde die Reliabilität der gemessenen DPOAEs in Abhängigkeit des Frequenzverhältnis f_2/f_1 und den Pegelverhältnissen P_1 und P_2 an 25 Probanden im Alter von 18 bis 29 Jahren getestet. Registriert wurden die Emissionen in den Frequenzen $f_2 = 2$ *kHz* bis 16 *kHz* mit $\Delta f = 1$ *kHz* in jeweils vier unterschiedlichen Messungen inner-

halb von einer bzw. maximal 2 Wochen. Die Extraktion der Emissionen aus dem Messsignal erfolgte dabei über konventionelle Techniken (Mittelung des Zeitsignals mit anschließender Fouriertransformation). Im Gegensatz zu [21] sind die Abweichungen, die mit unserer neuen Methode ermittelten Emissionen deutlicher geringer. Linksseitig existieren bei unseren 108 Messungen 5 Ausreißer, deren Unterschied größer als 5 dB ist bzw. relativ betrachtet sind dies $4,6\%$. Bei Dreisbach et al. (2006) sind dies im günstigsten Fall 24% und im ungünstigsten Fall 30% aller Messungen, deren Unterschied größer als $5,99\text{ dB}$ beträgt. Rechtsseitig (ebenfalls 108 Messungen) wurden 19 Ausreißer in unseren Daten, die in der Abb. 4.13B gezeigt wurden, gezählt. Relativ betrachtet ergibt dies $17,6\%$ aller Messungen. Auch hier ist unser Ergebnis deutlich besser als die von [21] veröffentlichten Daten. Die Abweichungen mit einem Absolutbetrag von $> 10\text{ dB}$ wurden hingegen in [21] bei 10 bis 12% aller Messungen festgestellt. Dieser Werte wurde mit der neuen Methode deutlich unterschritten und lag linksseitig bei 0% bzw. rechtsseitig $< 1\%$. Somit liefert unsere Messmethode des APE-Schätzers auch hier deutlich zuverlässigere Werte, als diese in der Literatur angegeben sind.

Eine weitere interessante Differenz zeigt sich im berechneten Mittelwert des Grundrauschens. Dieser Mittelwert des registrierten Grundrauschen zeigt dabei in Abb. 1 aus Dreisbach et al. (2006) bei 4 kHz ein Minimum von etwa -30 dB , welches mit zunehmender Frequenz f_2 bis auf fast -20 dB ansteigt. Demgegenüber verläuft das berechnete Grundrauschen mit dem APE-Schätzer invers, d.h. mit steigender Frequenz fällt dieser Wert auf etwa -34 dB , siehe Abb. 4.11. Unsere weiteren Messungen zeigen, dass das so ermittelte Grundrauschen ausschließlich nur durch die Systemkomponenten und der verwendeten Soundkarte im oberen Frequenzbereich (für $f_2 > 4\text{ kHz}$) bestimmt wird.

5.6 DPOAE Messungen bei lärmbelasteten Probanden

Durch Studien an einem Naturvolk und deren Vergleich mit der Bevölkerung einer Industrienation konnten schon Plester et al. (1962) [84] den ermittelten Hörverlust als Folge der permanenten Lärmeinwirkung in der Industrienation darstellen. Ähnlich wie bei der Gabe von ototoxischen Medikamenten zeichnet sich der progrediente Hörverlust durch den Ausfall der äußeren Haarzellen aus, beginnend im Hochtonbereich [9], [89]. Mittlerweile sind nicht mehr die Lärmbelastungen aus dem Berufsalltag für die beginnende Presbyakusis verantwortlich, sondern vielmehr die Lärmbelastung während der Freizeit bzw. beim Hobby [6],[48], [102], [119]. Ähnlich wie es aus der Strahlenschutzverordnung bekannt ist, besitzt auch Lärm einen Dosiseffekt bzw. eine Äquivalenzdosis. Ausgehend von den Grenzwerten der *Verordnung zum Schutz der Beschäftigten vor Gefährdung durch Lärm und Vibrationen* [2], die die Maximaldosis der Lärmbelastung mit 85 dB/SPL(A) über eine Zeitdauer von 8,5 h zulässt, ergibt sich eine entsprechende Äquivalenzdosis² bei der Beschallung von 103 dB/SPL(A) bei einer Einwirkzeit von 7,5 min. [1]. Diese Werte werden dabei schnell bei einem Besuch in einer lauten Diskothek erreicht. Ein weiterer wichtiger Faktor beschreibt die Erholungsphase nach einer Lärmexposition. Aus präventivmedizinischer Sicht ist nach einer lärmbehafteten Arbeit auf eine Rekonvaleszenzzeit nach der Unfallverhütungsvorschrift von mindestens 10 h mit einem Lärmpegel von deutlich unter 70 dB(A) zu achten [1]. Dies deckt sich auch mit den subjektiven Empfindungen von Diskothekenbesuchern, die ein bis zwei Tage nach dieser Lärmexposition wieder ein normales Gehör empfinden. Dieses Erkenntnis spiegelt sich dabei in der Abb. 4.14 im Kapitel Ergebnisse wider. Mittels der Messung von DPOAEs bis in den Hochtonbereich ergeben sich vier unterschiedliche Typen:

²Durch den logarithmischen Zusammenhang und der quadratischen Abhängigkeit der Energie vom Schallpegel, bedeutet eine Erhöhung des Schallpegels um 3 dB einer Verdoppelung der Energie.

1. Junge Menschen mit geringer Äquivalenzdosis in der Lärmbelastung haben sowohl im unteren Frequenzbereich (2 bis 8 kHz) als auch im oberen Frequenzbereich (10 bis 16 kHz) recht stabile Emissionswerte, deren gemittelter SNR sich oberhalb von 10 dB befindet.
2. Eine mittlere Äquivalenzdosis der Lärmbelastung, in Form eines aktiven musikalischen Hobbys, reduzierte die Emissionswerte nur im oberen Frequenzbereich (10 bis 16 kHz).
3. Extreme Lärmbelastung in der Freizeit führt zu einer dauerhaften Abnahme von OAEs sowohl im unteren als auch im oberen Frequenzbereich.
4. Dem gegenüber sichert ein lärmreduziertes Leben noch recht hohe OAEs in beiden Frequenzbereichen.

Die in dieser Abbildung dargestellten OAEs korrelieren dabei auch mit dem erfassten Hochtonaudiogrammen (gemessen bis 18 kHz) dieser Probanden.

Da Messungen von DPOAEs bis in den Hochtonbereich von 18 kHz derzeit klinisch nicht durchgeführt werden können, spiegeln diese Einzelmessungen den derzeit hypothetischen Wissenstand wider. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen wurden mittlerweile klinische Studien in Form medizinischer Dissertation mit dem Thema *Messung otoakustischer Distorsionsprodukte im Hochtonbereich bis 18 kHz bei jungen Probanden mit erhöhter Lärmbelastung* [73] durchgeführt.

5.7 DPOAE Messungen bei Kindern während der Chemotherapie

Da etwa 60% aller Kinder, die mit Cisplatin während der Chemotherapie behandelt werden, einen Hörverlust erleiden [10], ist das Monitoring der Hörfähigkeit während der Therapie unerlässlich. Die Wichtigkeit dieses Kenntnis zeigen auch drei aktuelle Publikationen [91], [36], [10]. Nachteilig zeigt sich dabei, dass zur Beurteilung des Grades des Hörverlustes nur Frequenzen betrachtet werden, die bis max. 8 kHz reichen. So werden bei Gurney et al. 2012 [36] 8 verschiedene Möglichkeiten zur Klassifizierung des HV gegenübergestellt, aber zur Beurteilung werden dabei Änderungen in den Frequenzen der Tonaudiometrie definiert, deren Bereich sich bis max. 8 kHz erstreckt. Brock et al. 2012 [10] stellten dabei in ihrer Arbeit fest, dass insbesondere Frequenzen zwischen 8 kHz und 16 kHz den ototoxischen HV besonders gut repräsentieren. Alle diese vorgenannten Arbeiten basieren auf tonaudiometrische Messungen. Diese Messmethoden sind dabei subjektive Verfahren, deren Einsatz sich bei unkooperativen Patienten (zum Beispiel bei kleinen Kindern) verschließt. Aus diesem Zwang heraus bildet die neue Methode zur Messung von DPOAEs bis in den Hochtonbereich eine optimale Basis für das Screening der Hörfunktion bei diesem Kollektiv. Da sich ein ototoxisch indizierter HV zuerst im Rückgang der OAEs zeigt [26], der sich initiiierend im Hochtonbereich manifestiert, macht die Anwendung unserer neuen Messmethode als Screeningparameter in der Kinderonkologie besonders attraktiv. Insbesondere zeigt das Einzelfallbeispiel in Abb. 4.15 im Kapitel Ergebnisse die Effektivität dieser Messmethode. Waren vor der Chemotherapie bei diesem dargestellten Kind die gemittelten DPOAEs im unteren (2 kHz bis 8 kHz) und oberen Bereich (10 kHz bis 6 kHz) mit einem SNR von etwa 14 dB gleich groß, so brach die Emission nach der ersten Chemotherapie im oberen Frequenzbereich deutlich unterhalb der Emissionsgrenze von 6 dB zusammen.

In einer weitgehend abgeschlossenen, medizinischen Dissertation über den Einfluss von Chemotherapeutika auf das Hörvermögen von Kindern wurden anhand von über 40 Patienten der vorgenannte Effekt noch näher untersucht. Es ist dabei deutlich zu erkennen, dass der ototoxische Prozess im Verlauf der Chemotherapie mit Cisplatin in den OAEs des Hochtonbereiches (10 kHz bis 16 kHz) schon nach der ersten Anwendung besonders stark dominiert. Rechnerisch ergeben sich nach der ersten Anwendung von Cisplatin für die Emissionen im unteren Frequenzbereich sogar gemittelte Werte, die knapp oberhalb des Mittelwertes vor der Chemotherapie liegen. In der Gruppe der Kinder, die mit Vincristin behandelt wurden, waren die gemittelten DPOAE Werte sowohl im unteren (2 kHz bis 8 kHz) als auch im oberen Frequenzbereich (10 kHz bis 16 kHz) stabil und unabhängig vom Therapiezyklus.

Auch hier zeigt sich das Potential dieser neuen Diagnosemethode, deren Einsatz ebenfalls einmalig ist.

5.8 DPOAE–Messungen am Tiermodell

Im Unterkapitel 4.3.6 wurde das Ergebnis einer DPOAE Messung an einer Maus gezeigt. Auffällig ist dabei, dass in einem Frequenzbereich von $f_2 < 5\text{ kHz}$ keine positiven Emissionswerte vorliegen. Dies wird damit begründet, dass die Cochlea der Maus mit einer Länge von etwa 6 mm zu kurz ist, um die niederfrequenten Wanderwellen an ihren tonotropen Stellen aufzulösen [8], [25] (vgl. hierzu auch Abb. 4.4D bzw. Abb. 2.9A).

Die Bestimmung der OAEs bei Mäusen erfolgt gemäß Literatur auf zweierlei Arten. Zum einen werden an einzelnen Frequenzen zwischen 4 kHz und 45,2 kHz die Emissionen bei den Pegeln $L_1 = 60\text{ dB/SPL}$ und $L_2 = 50\text{ dB/SPL}$ registriert, und zum anderen

wird eine OAE Wachstumsfunktion bei $f_2 = 11,3 \text{ kHz}$ bestimmt [25], [124]. Anhand dieser Messungen wird die Motilität der OHC bei genveränderten Mäusen (knock-out vs. Wildtyp) diskutiert. Das Verhältnis von f_2/f_1 beträgt dabei einheitlich 1,24. Neben dieser Messmethode erscheint es ebenfalls interessant, gleiche Pakete, wie sie zuvor diskutiert wurden, aufzustellen. Anhand von weiteren, eigenen Untersuchungen scheint es sinnvoll zu sein, gemittelte Emissionen aus dem Bereich von $f_2 = 10 \text{ kHz}$ bis 18 kHz zu betrachten (eigene Erkenntnisse aus Höruntersuchungen an genetisch veränderten Mäusen im Rahmen des Tierversuchsantrages 43/11 von der AG Prof. Engel, Fachbereich Biophysik).

Auch wenn die Daten nicht exemplarisch gezeigt wurden (gemeinsame Forschungsaktivitäten mit Frau Prof. Engel, Biophysik), so konnte in vielen Messungen an Mäusen beobachtet werden, dass die Emissionen mit der Frequenzzuordnung $f_{dp} = f_2 - f_1$ erst ab $f_2 > 5 \text{ kHz}$ deutlich vom Grundrauschen abhebbare SNR aufwiesen. Dies würde dafür sprechen, dass die Verzerrungsprodukte mit der Zuordnung $f_{dp} = f_2 - f_1$ vornehmlich aus dem Bereich ihrer tonotropen Stelle auf der BM herrühren.

Auch die mögliche Auswertung anderer Spektrallinien als die Zuordnung $f_{dp} = 2f_1 - f_2$ wurden bis dato nie in Betracht gezogen (wie z.B. $f_{dp} = 3f_1 - 2f_2$ in Abb. 4.17 erkennbar).

Kapitel 6

Schlussfolgerung

Die hier vorliegende Arbeit befasste sich im ersten Teil mit der Entwicklung und Testung eines neuen Analysealgorithmus zur Abschätzung von perstimulatorisch ausgelösten OAE. Die Leistungsfähigkeit des APE-Schätzers wurde dabei zuerst an synthetischen Daten getestet. Danach erfolgte die Messung von DPOAEs an einer otologisch unauffälligen Probandengruppe, bei Patienten mit einer erhöhten Lärmbelastung sowie bei einem Kind, welches mit Cis-Platin behandelt wurde. Zur Bestimmung der Reproduzierbarkeit wurden Mehrfachmessungen an einer Probandin im zeitlichen Versatz von ein paar Wochen durchgeführt.

Die Messungen am Normkollektiv bestätigte dabei die zuvor erhobene Datenanalyse der synthetisch erzeugten Signale. Insbesondere die sehr gute Frequenzauflösung mit $2,54\text{ Hz}$, sowie das geringe Grundrauschen sind in dieser Form einmalig. Auch zeigte sich bei diesen Messungen, dass mittels handelsüblichen DPOAE-Sonden Emissionen registriert werden konnten, deren Reizauslösung bis zu einer Frequenz von $f_2 = 18\text{ kHz}$ reicht.

Weiterhin zeigten diese Messungen analysierte Emissionsspektrallinien, deren Existenz

zwar vorher gesagt wurde, jedoch in dieser Deutlichkeit ebenfalls noch nie dargestellt werden konnten. So beinhaltet das analysierte Frequenzspektrum neben den Reizstimuli f_1 und f_2 bzw. die typische Emission mit der Frequenzzuordnung $f_{dp} = 2f_1 - f_2$ noch weitere Emissionsspektrallinien der Zuordnung $f_{dp} = nf_2 \pm mf_1$ mit $n, m \in \mathbb{N}$, $f_{dp} > 0$. So scheint die Emission mit der Frequenzzuordnung $3f_1$ bzw. $3f_2$ besonders für den unteren Frequenzbereich der Prüftöne f_1 und f_2 interessante Ergebnisse zu liefern. Demgegenüber existierte bei hohen Prüffrequenzen ($f_2 > 9 \text{ kHz}$) eine deutliche Emission mit der Frequenz $f_{dp} = f_2 - f_1$. So war diese Emission bei vielen Probanden noch nachweisbar, obwohl sich die Emission mit der Frequenz $f_{dp} = 2f_1 - f_2$ vom Grundrauschen nicht mehr sicher trennen ließ.

Vergleichsmessungen an Patienten mit erhöhter Lärmbelastung sowie an Patienten, die mit Chemotherapeutika Cis-Platin behandelt werden, zeigten deutlich die Vulnerabilität der OHC im Hochtonbereich ($f_2 > 10 \text{ kHz}$). Beide Themengebiete sind derzeit Gegenstand zweier medizinischer Dissertationen. Darüber hinaus wird in Kooperationen mit dem Fachbereich der Biophysik an der Universität des Saarlandes, Frau Prof. Dr. Engel die Messmethode angewandt, um im Tiermodell OAEs zu registrieren. Aktuelle Messungen und deren Auswertungen zeigen auch hier Vorteile gegenüber der herkömmlichen Messmethode.

In den DPOAE-Messungen der Probanden zeigte sich oft bei den Reiztonpegeln $P_1 = 65 \text{ dB/SPL}$ und $P_2 = 55 \text{ dB/SPL}$ ein Emissionsminimum im Frequenzbereich von $8 \text{ kHz} \leq f_2 \leq 10 \text{ kHz}$. Links- bzw. rechtsseitig hiervon wurden jedoch wiederum große OAE registriert. Wurde der Pegelunterschied zwischen den Primärtönen in dem Bereich von $f_2 = 8 \text{ kHz}$ bis 10 kHz vergrößert (z.B. $P_1 = 65 \text{ dB/SPL}$ und $P_2 = 45 \text{ dB/SPL}$), so wurden Emissionen registriert die höher waren, als bei der Normeinstellung mit $P_1 = 65 \text{ dB/SPL}$ und $P_2 = 55 \text{ dB/SPL}$. Solche Phänomene lassen sich durch die Existenz von mindestens zwei OAE-Quellen erklären. Durch die Vergrößerung des Pegelunterschiedes wird die räum-

liche Zuordnung der Quellen verschoben und aus einer destruktiven Interferenz kann eine konstruktive Interferenz entstehen. In der Modellierung der Basilarmembranbewegung (im zweiten Schwerpunkt dieser Dissertation) konnte bei der Präsenz von zwei Primärtönen ebenfalls die Existenz zweier OAE-Quellen bewiesen werden. Im analysierten Signal der Stapesbewegung konnte die Beeinflussung der Emission durch Vergrößerung des Pegelabstandes zwischen P_1 und P_2 festgestellt werden. Auch das Deaktivieren der zweiten Quelle (=place-fixed bzw. tonotropen Stelle der BM) veränderte wiederum die Gesamtemission im analysierten Signal.

Zusammen betrachtet ergibt sich nun die Fragestellung, welche Quelle den Hauptanteil am Gesamtemissionsergebnis besitzt. Für die prominente Frequenzzuordnung mit $f_{dp} = 2f_1 - f_2$ scheint es nach derzeitiger Publikationslage so zu sein, dass mit Frequenzzunahme der Anteil aus der place-fixed Quelle immer größer wird. Für die zusätzlich gefundenen Verzerrungsprodukte mit großen SNR bei $3f_1$ und $3f_2$ bzw. $f_2 - f_1$ ist dies noch völlig unklar. Nach eigenen Auswertungen an Studienkindern aus der Chemotherapie, sowie Messungen am Tiermodell legen die Vermutung nahe, dass diese Emissionen aus den Anteilen der tonotropen Stellen der BM stammen.

Anhang A

Medline gelistete Publikation und Erfindungsmeldung

1. **D. J. Hecker**, J. Lohscheller, C.A. Bader, W. Delb, B. Schick and J. Dlugaiczyk, A new method to analyze distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) in the high-frequency range up to 18 kHz using windowed periodograms, *IEEE Trans Biomed Eng*, 58:2369–2377, 2011.
2. **D. Hecker**, W. Delb, B. Schick und K. P. Koch, Neuartiges Analyseverfahren zur Messung otoakustischer Emission bis in den Hochtonbereich, *Erfindungsmeldung* 2010.

Anhang B

Abstracts und Konferenzbeiträge

1. N. Meinck, J. Długaiczek, **D. Hecker**, N. Graf, B. Schick, L. von Müller, S. Gräber und A. Simon, Aminoglykosidtherapie bei onkologischen Kindern und Jugendlichen während Fieberepisoden, *Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie*, 2012.
2. M. Mehrmann, C. Guthardt-Torres, J. Długaiczek, C. A. Bader, B. Schick und **D. J. Hecker**, Messung otoakustischer Distorsionsprodukte im Hochtonbereich bis 18 kHz bei jungen Probanden mit erhöhter Lärmbelastung, *Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.*, 2012.
3. C. Guthardt-Torres, J. Długaiczek, C. A. Bader, B. Schick und **D. J. Hecker**, Messung otoakustischer Distorsionsprodukte im Hochtonbereich (bis 18 kHz) bei hörgesunden Probanden, *Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.*, 2011.
4. **D. Hecker**, B. Schick, C. A. Bader and W. Delb, A novel method of estimation

of otoacoustic emissions (DPOAE) in high frequency range and possible medical applications, *Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals–Nasen–Ohren–Heilkunde, Kopf– und Hals–Chirurgie e.V.*, 2010.

5. **D. Hecker**, B. Schick, C. Guthardt–Torres, K. P. Koch und W. Delb, Neues statistisches Analyseverfahren zur Bestimmung otoakustischer Emission (DPOAE) im Hochtonbereich bis 18. kHz, *13. Jahrestagung der Deutschen Audiologischen Gesellschaft e.V.*, 2010.

Danksagung

Herrn PD Dr. med Wolfgang Delb danke ich für die Idee des Themas der otoakustischen Emissionen, deren Potential sich im Rahmen der Forschungsarbeit massiv entwickelt hat. Herrn Univ.-Prof. Bernhard Schick gilt mein herzlichster Dank für die tolle Unterstützung zur Umsetzung der Arbeit sowie die kritische Durchsicht des Manuskripts. Auch die Möglichkeiten der klinischen Anwendungen fundieren auf seinen Ideen und seiner Hilfe, dieses klinikübergreifend zum Einsatz zu bringen. So übernahm Herr Univ.-Prof. Schick auch das Referat meiner ersten drei medizinischen Doktoranden, die von mir betreut wurden. In diesem Kontext wurde Frau Guthardt Torres über das Thema der hochfrequent ausgelöster otoakustischen Emissionen bei einem großen Normkollektiv zur Ermittlung von Normdaten, Frau Mehrmann über die Registrierung von hochfrequent ausgelösten otoakustischen Emissionen bei einer otologisch unauffälligen jungen Probandengruppe mit einer erhöhten Lärmexposition und Frau Krieter über die Registrierung von hochfrequent ausgelösten otoakustischen Emissionen bei Kindern während der Chemotherapie promoviert. Auch bei diesen Ärztinnen möchte ich mich recht herzlich bedanken. Ihre Arbeiten zeigen das Potential dieser neuen Auswertemethode der registrierten Emissionen im Hochtonbereich.

Meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr.-Ing. Jörg Lohscheller möchte ich ganz herzlich für die hervorragende Betreuung danken sowie für die ständige Bereitschaft, mir bei der Durchführung mit Rat und Tat zur Seite zu stehen. Die Zusammenarbeit hat stets große Freude bereitet.

Frau Univ.-Prof. Jutta Engel sowie ihrem Mann Herrn Dr. rer. nat. Stefan Münkner, Fachbereich für Biophysik der Universität des Saarlandes danke ich ebenfalls für die Anregungen zur Umsetzung der Messungen von DPOAEs im Tiermodell und die gemeinsame Forschung im Bereich von Hörmessungen bei Kleinsäugetern.

Den Herren Univ.-Prof. Dr. Norbert Graf und Prof. Dr. Arne Simon sowie den Mitarbeiter/Innen der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie danke ich für die Möglichkeit einer interdisziplinären Zusammenarbeit im Rahmen einer gemeinsamen Studie.

Frau OÄ PD Dr. med. Julia Długaiczka danke ich für die Unterstützung bei der Übersetzung von technischen Publikationen in die englische Sprache.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Kollegen/Innen sowie Mitarbeitern/Innen, welche mir bei der Durchführung der Arbeit mit Ideen und Ratschlägen behilflich waren. Auch bei allen Probanden/Innen möchte ich mich nochmals für ihr Interesse und die von ihnen investierte Zeit und Geduld bedanken.

Meinem guten Freund, Herrn Prof. Dr.-Ing. Klaus Peter Koch danke ich nicht nur für die Hilfe und Unterstützung bei der Umsetzung der elektronischen Schaltungen zum Betrieb der Sonde, sondern auch darüber hinaus für eine wirklich tolle Freundschaft - vielen Dank lieber Klaus.

Den ersten Lektoren OÄ Dr. med. Viktoria Bozzato sowie Sandra Becker danke ich für ihre Hilfe und Anmerkungen. Für die Übernahme des Referats bzw. des Co-Referats danke ich den Herren Prof. Dr. hum. biol. Achim Langenbucher sowie PD Dr. rer. nat. Dr. med Dirk Knöbber.

Ein weiterer Dank gilt der saarländischen Landesregierung, mit deren Unterstützung im Rahmen des EZfKS der erste Grundstein für diese Arbeit gelegt wurde.

Meiner Partnerin danke ich für ihre große Liebe und enorme Kraft, die sie mir tagtäglich gibt. Insbesondere in schwierigen Tagen erkennt man, wie wichtig ein solcher Zusammenhalt ist. DANKE liebe Karin, dass es dich gibt.

Lebenslauf

Familiennamen	Hecker
Vorname	Dietmar Joseph
Geburtsdatum	20.10.1967
Geburtsort	Saarbrücken

Ausbildung

Sept. 1974 bis Juli 1983	Grund- und Hauptschule Lebach
Sept. 1983 bis Jan. 1987	Ausbildung zum Energieanlagen-elektroniker Siemens Saarbrücken
Sept. 1986 bis Juli 1988	Abendrealschule Dillingen
Sept. 1988 bis Juli 1989	Fachoberschule Dillingen

Sprachen

Englischkenntnisse	fließend
Französischkenntnisse	Schul- bzw. Grundkenntnisse

Studium

Okt. 1989 bis Juni 1993	Elektrotechnik, Schwerpunkt Energietechnik HTW Saarbrücken, Abschluss Dipl. Ing. (FH)
Okt. 1995 bis März 1999	Mathematik-kurse, Fernuniversität Hagen
Okt. 2004 bis Sept. 2006	Medizintechnik, Schwerpunkt Medizinphysik HTW Saarbrücken, Abschluss M.Sc.

Promotion

seit 2012	Universität des Saarlandes Fachbereich für Hals-/Nasen- und Ohrenheilkunde
-----------	-------------------------------------------------------------------------------

Beruflicher Werdegang

Sept. 1983 bis Jan. 1987	Ausbildung, Fa. Siemens, Saarbrücken
Jan. 1987 bis Aug. 1988	Elektromonteur, Fa. AEG, Eiweiler
Juli 1993 bis Juni 1999	angestellt als Dipl.-Ing (FH), WPW, Saarbrücken
Juli 1999 bis März 2005	angestellt als Dipl.-Ing (FH), Globus Bauabteilung, St. Wendel
April 2005 bis Okt. 2006	freiberuflich als beratender Ingenieur tätig
Nov. 2006 bis Dez. 2006	angestellt als Dipl.-Ing., UKS Homburg
Jan. 2007 bis Aug. 2008	wissenschaftlicher Mitarbeiter, HTW Saarbrücken
Sept. 2007 bis Aug. 2009	wissenschaftlicher Mitarbeiter, UdS Saarbrücken
seit Sept. 2009	angestellt als Dipl.-Ing., UKS Homburg

Literaturverzeichnis

- [1] BGV B3UVV Lärm. Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektrotechnik, Jan. 1997.
- [2] Verordnung zum Schutz der Beschäftigten vor Gefährdung durch Lärm und Vibrationen (LärmVibrationsArbSchV). Bundesministerium der Justiz - BGBl. I S. 2768, März 2007.
- [3] C. Abdala, E. Ma, and Y. S. Sininger. Maturation of medial efferent system function in humans. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 105:2392, 1999.
- [4] N. A. Anstey. Correlation techniques—a review. *Geophysical Prospecting*, 12(4):355–382, 1964.
- [5] J. F. Ashmore. A fast motile response in guinea-pig outer hair cells: the cellular basis of the cochlear amplifier. *The Journal of physiology*, 388(1):323–347, 1987.
- [6] W. Babisch and H. Ising. Music listening habits of adolescents. With special reference to discothek exposure. *HNO*, 42:466–469, 1994.
- [7] F. Bear, B. W. Connors, and M. A. Paradiso. *Neurowissenschaften: Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie*, volume 3. Auflage. Spektrum, 2009.

-
- [8] v. G. Bekesy. *Experiments in hearing*. Mc Graw Hill, New York, USA, 1960.
- [9] H-G Boenninghaus. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. Springer Verlag, Hannover, Germany, 2007.
- [10] P. R. Brock, K. R. Knight, D. R. Freyer, K. C. Campbell, P. S. Steyger, B. W. Blakley, S. R. Rassekh, K. W. Chang, B. J. Fligor, K. Rajput, M. Sullivan, and E. A. Neuwelt. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *J. Clin. Oncol.*, 30(19):2408–2417, 2012.
- [11] I. N. Bronstein, K.A. Semendjajew, G. Musiol, and H. Mühlig. *Taschenbuch der Mathematik*. Verlag Harri Deutsch, Germany, 2005.
- [12] F. I. Corona-Strauss, W. Delb, B. Schick, and D. J. Strauss. Phase stability analysis of chirp evoked auditory brainstem responses by Gabor frame operators. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 17:530–536, Dec 2009.
- [13] D. Kemp. Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlea. *Arch Otorhinolaryngol*, 224:37–45, 1979.
- [14] E. Dalhoff, D. Turcanu, H. P. Zenner, and A. W. Gummer. Distortion product otoacoustic emissions measured as vibration on the eardrum of human subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 104:1546–1551, 2007.
- [15] P. Dallos, J. Santos-Sacchi, and A. Flock. Intracellular recordings from cochlear outer hair cells. *Science*, 218(4572):582–584, 1982.
- [16] G. D. Dawson. A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 6:65–84, 1954.

-
- [17] E. de Boer. Auditory physics. physical principles in hearing theory. i. *Physics reports*, 62(2):87–174, 1980.
- [18] W. Delb, D. Merkel, K. Pilorget, J. Schmitt, and P. K. Plinkert. Effectiveness of a TEOAE-based screening program. Can a patient-tracking system effectively be organized using modern information technology and central data management? *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 261:191–196, 2004.
- [19] W. Delb, D. Merkel, K. Pilorget, J. Schnitt, and P. K. Plinkert. Effectiveness of a teoae based screening program. can a patient tracking system effectively be organized using modern information technology and central data management ? *Eur. Arch. Otalaryngol.*, 2003. DOI: 10.1007/s00405-003-0662-3.
- [20] R. E. Delgado, O. Ozdamar, S. Rahman, and C. N. Lopez. Adaptive noise cancellation in a multimicrophone system for distortion product otoacoustic emission acquisition. *IEEE Trans Biomed Eng*, 47:1154–1164, Sep 2000.
- [21] L. E. Dreisbach, K. M. Long, and S. E. Lees. Repeatability of high-frequency distortion-product otoacoustic emissions in normal-hearing adults. *Ear Hear*, 27:466–479, 2006.
- [22] L. E. Dreisbach and J. H. Siegel. Distortion-product otoacoustic emissions measured at high frequencies in humans. *J. Acoust. Soc. Am.*, 110:2456–2469, 2001.
- [23] K. T. Dunckley and L. E. Dreisbach. Gender effects on high frequency distortion product otoacoustic emissions in humans. *Ear Hear*, 25:554–564, 2004.
- [24] J. C. Ellison and D. H. Keefe. Audiometric predictions using stimulus-frequency otoacoustic emissions and middle ear measurements. *Ear Hear*, 26:487–503, 2005.
- [25] J. Engel, C. Braig, L. Ruttiger, S. Kuhn, U. Zimmermann, N. Blin, M. Sausbier, H. Kalbacher, S. Munkner, K. Rohbock, P. Ruth, H. Winter, and M. Knipper. Two

- classes of outer hair cells along the tonotopic axis of the cochlea. *Neuroscience*, 143(3):837–849, 2006.
- [26] P. Federspil. *Antibiotikaschäden des Ohres dargestellt am Beispiel des Gentamyzins*. Johann Ambrosius Barth, 1979.
- [27] P. Federspil. Ototoxische risiken durch arzneimittel. *Deutsches Ärzteblatt*, 5(2):28–234, 1990.
- [28] J. G. Feghali, W. Liu, and T. R. Van De Water. L-n-acetyl-cysteine protection against cisplatin-induced auditory neuronal and hair cell toxicity. *The Laryngoscope*, 111(7):1147–1155, 2001.
- [29] O. Fobel and T. Dau. Searching for the optimal stimulus eliciting auditory brainstem responses in humans. *J. Acoust. Soc. Am.*, 116:2213–2222, 2004.
- [30] O. Forster and J. Wehler. Vorlesung fourier-transformation und wavelets, wintersemester. *Universität München*, Version 1.0, 2000/2001.
- [31] G. Frank, W. Hemmert, and A. W. Gummer. Limiting dynamics of high-frequency electromechanical transduction of outer hair cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96:4420–4425, 1999.
- [32] C. D. Geisler. A realizable cochlear model using feedback from motile outer hair cells. *Hearing research*, 68(2):253–262, 1993.
- [33] S. Gilman and D. D. Dirks. Acoustics of ear canal measurement of eardrum spl in simulators. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 80:783, 1986.
- [34] S. Girolamo, B. Napolitano, M. Alessandrini, and E. Bruno. Experimental and clinical aspects of the efferent auditory system. *Springer-Verlag*, 97:419–424, 2007.

-
- [35] P. J. Govaerts, J. Claes, P. H. Van De Heyning, P. G. Jorens, J. Marquet, and M. E. D. Broe. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Toxicology letters*, 52(3):227–251, 1990.
- [36] J. G. Gurney and J. K. Bass. New International Society of Pediatric Oncology Boston Ototoxicity Grading Scale for pediatric oncology: still room for improvement. *J. Clin. Oncol.*, 30(19):2303–2306, 2012.
- [37] C. Guthardt Torres, J. Dlugaiczyk, C.-A. Bader, B. Schick, and D. J. Hecker. Messung otoakustischer distorsionsprodukte im hochtonbereich (bis 18 khz) bei hörgesunden probanden. In *Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals–Nasen–Ohren–Heilkunde, Kopf– und Hals–Chirurgie e.V.*, Freiburg, Germany, 2011.
- [38] J. W. Hall. *Handbook of Auditory Evoked Responses*. Allyn and Bacon, Needham Heights, MA, 1992.
- [39] N. He and R. A. Schmiedt. Fine structure of the 2f-f acoustic distortion product: Changes with primary level. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 94:2659, 1993.
- [40] W. He, A. Fridberger, E. Porsov, K. Grosh, and T. Ren. Reverse wave propagation in the cochlea. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(7):2729–2733, 2008.
- [41] J. Heitmann, B. Waldmann, and P. K. Plinkert. Limitations in the use of distortion product otoacoustic emissions in objective audiometry as the result of fine structure. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 253(3):167–171, 1996.
- [42] J. Heitmann, B. Waldmann, H.-U. Schnitzler, P. K. Plinkert, and H.-P. Zenner. Suppression of distortion product otoacoustic emissions (dpoae) near $2f_2 - f_1$ removes dp-gram fine structure-Evidence for a secondary generator. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 103:1527–1531, 1998.

-
- [43] G. Hesse, R. Andres, H. Schaaf, and A. Laubert. Dpoae und laterale Inhibition bei chronischem Tinnitus. *Springer-Verlag*, 56:694–700, 2008.
- [44] H. Heuser. *Funktionalanalysis – Theorie und Anwendung*. Teubner, Wiesbaden, Germany, 2006.
- [45] S. Hoth. TEOAE–gegenwärtige praxis und zukünftiges potential, 2005.
- [46] S. Hoth and T. Lenarz. *Otoakustische Emission – Grundlagen und Anwendung*. Thieme, Germany, 1997.
- [47] P. Husar, S. Berkes, A. Götze, G. Henning, and K.-U. Plagwitz. Adaptive SNR-Anhebung von VEP mit Statistik höherer Ordnung. *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering*, 48(s1):180–181, 2003.
- [48] H. Ising, J. Hanel, M. Pilgramm, W. Babisch, and A. Lindthammer. Risk of hearing loss caused by listening to music with head phones. *HNO*, 42:764–768, 1994.
- [49] S. Iurato. Submicroscopic structure of the membranous labyrinth. 2. The epithelium of Corti’s organ. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*, 53:259–298, 1961.
- [50] T. Janssen, P. Boege, and W. Arnold. Objektive Bestimmung der schwelennahen und überschwelligen Schallverarbeitung des Innenohres., 2000. EP 1 027863 A1.
- [51] D. L. Jewett and J. S. Williston. Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain*, 94(4):681–696, 1971.
- [52] R. Kalluri and C. A. Shera. Distortion-product source unmixing: a test of the two-mechanism model for DPOAE generation. *J. Acoust. Soc. Am.*, 109:622–637, 2001.
- [53] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell. *Principles of Neural Science*. Appleton and Lange, Norwalk, CT, 2000.

-
- [54] S. M. Kay. *Modern Spectral Estimation – Theory & Application*. Prentice–Hall, USA, 1988.
- [55] J. Kei, B. Brazel, K. Crebbin, A. Richards, and N. Willeston. High frequency distortion product otoacoustic emissions in children with and without middle ear dysfunction. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 71:125–133, 2007.
- [56] D. Kemp. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J. Acoust. Soc. Am.*, 64:1386–1391, 1978.
- [57] D. Kemp. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. *Br. Med. Bull.*, 63:223–241, 2002.
- [58] U. Kiencke, M. Schwarz, and T. Weickert. *Signalverarbeitung: Zeit-frequenz-analyse und Schätzverfahren*. Oldenbourg Verlag, 2008.
- [59] K.R. Knight, D.F. Kraemer, C. Winter, and E.A. Neuwelt. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *Journal of clinical oncology*, 25(10):1190–1195, 2007.
- [60] R. D. Knight and D. T. Kemp. Wave and place fixed DPOAE maps of the human ear. *J. Acoust. Soc. Am.*, 109:1513–1525, 2001.
- [61] L. Kohlöffel. A study of basilar membrane vibrations. iii. the basilar membrane frequency response curve in the living guinea pig. *Acustica*, 27:82–89, 1972.
- [62] B. Kollmeier. *Lehrbrief Audiologie*. University of Oldenburg, Germany, 2003.
- [63] J. Kopelman, A.S. Budnick, R.B. Sessions, M.B. Kramer, and G.Y. Wong. Ototoxicity of high-dose cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancers and normal hearing. *The Laryngoscope*, 98(8):858–864, 1988.

-
- [64] H. Kuchling. *Taschenbuch der Physik*, volume 12. Harri Deutsch, Frankfurt/Main, Germany, 1989.
- [65] E. Lehnhardt. *Praktische Audiometrie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, Germany, 1978.
- [66] E. Lehnhardt and R. Laszig. *Praxis der Audiometrie*. Thieme, Germany, 2009.
- [67] R. J. Leveque, C. S. Peskin, and P. D. Lax. Solution of a two-dimensional cochlea model with fluid viscosity. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 48(1):191–213, 1988.
- [68] H. Lippert. *Lehrbuch der Anatomie*. Urban Fischer Verlag, Germany, 2003.
- [69] W. K. Ma and Y. T. Zhang. Estimation of distortion product otoacoustic emissions. *IEEE Trans Biomed Eng*, 46:1261–1264, 1999.
- [70] S. Mallat. *A Wavelet Tour of Signal Processing*. Academic Press, London, UK, 1998.
- [71] M. Mauermann and B. Kollmeier. Distortion product otoacoustic emission (DPOAE) input/output functions and the influence of the second DPOAE source. *J. Acoust. Soc. Am.*, 116:2199–2212, 2004.
- [72] M. Mauermann, S. Uppenkamp, P. W. van Hengel, and B. Kollmeier. Evidence for the distortion product frequency place as a source of distortion product otoacoustic emission (DPOAE) fine structure in humans. I. Fine structure and higher-order DPOAE as a function of the frequency ratio f_2/f_1 . *J. Acoust. Soc. Am.*, 106(6):3473–3483, 1999.
- [73] M. Mehrmann, C. Guthardt Torres, J. Dlugaiczyk, C.-A. Bader, B. Schick, and D. J. Hecker. Messung otoakustischer distorsionsprodukte im hochtonbereich (bis 18 khz) bei hörgesunden probanden. In *Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft*

- für Hals–Nasen–Ohren–Heilkunde, Kopf– und Hals–Chirurgie e. V.*, Mainz, Germany, 2012.
- [74] N. Meinck, J. Długaiczek, D. Hecker, N. Graf, B. Schick, L. von Mueller, S. Graeber, and A. Simon. Qualitätssicherung einer Aminoglykosidtherapie bei onkologischen Kindern und Jugendlichen während Fieberepisoden. In *20. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie*. DGPI, 2012.
- [75] B.C.J. Moore. Dead regions in the cochlea: Diagnosis, perceptual consequences, and implications for the fitting of hearing aids. *Trends in Amplification*, 5(1):1–34, 2001.
- [76] T Morlet, L Collet, B Salle, and A Morgon. Functional maturation of cochlear active mechanisms and of the medial olivocochlear system in humans. *Acta otolaryngologica*, 113(3):271–277, 1993.
- [77] J. Muller, T. Janssen, G. Heppelmann, and W. Wagner. Evidence for a bipolar change in distortion product otoacoustic emissions during contralateral acoustic stimulation in humans. *J. Acoust. Soc. Am.*, 118:3747–3756, 2005.
- [78] M. Nakamura, S. Nishida, and H. Shibasaki. Spectral properties of signal averaging and a novel technique for improving the signal-to-noise ratio. *J Biomed Eng*, 11:72–78, 1989.
- [79] S. T. Neely. A model of cochlear mechanics with outer hair cell motility. *The journal of the acoustical society of America*, 94:137, 1993.
- [80] S. T. Neely and D. O. Kim. An active cochlear model showing sharp tuning and high sensitivity. *Hearing research*, 9(2):123–130, 1983.
- [81] R. Nobili and F. Mammano. Biophysics of the cochlea. II: Stationary nonlinear phenomenology. *J. Acoust. Soc. Am.*, 99:2244–2255, 1996.

-
- [82] R. Nobili, A. Vetesnik, L. Turicchia, and F. Mammano. Otoacoustic emissions from residual oscillations of the cochlear basilar membrane in a human ear model. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.*, 4:478–494, 2003.
- [83] F. F. Offner, P. Dallos, and M. A. Cheatham. Positive endocochlear potential: mechanism of production by marginal cells of stria vascularis. *Hearing research*, 29(2):117–124, 1987.
- [84] D. Plester and S. Rosen. Audiometrische Untersuchungen an einem Naturvolk. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 180:765–771, 1962.
- [85] P. K. Plinkert, J. Heitmann, and B. Waldmann. Single-generator-distorsionsprodukte (sgDPOAE) präzisionsmessung von Distorsionsprodukten otoakustischer Emissionen durch Dreitonstimulation. *Hno*, 45(11):909–914, 1997.
- [86] P. K. Plinkert and T. Lenarz. Evoked otoacoustic emissions and their modification by contralateral acoustic stimulation. *Laryngorhinootologie*, 71:74–78, 1992.
- [87] G. R. Popelka, P. A. Osterhammel, L. H. Nielsen, and A. N. Rasmussen. Growth of distortion product otoacoustic emissions with primary-tone level in humans. *Hear. Res.*, 71:12–22, 1993.
- [88] M. Powers, A. Goli, and A. K. Ziarani. An interactive software module for DPOAE signal estimation. In *Proceeding of the 28th International IEEE EMBS*, volume 1, pages 4457–4460, New York City, USA, 2006.
- [89] R. Probst, B. L. Lonsbury-Martin, and G. K. Martin. A review of otoacoustic emissions. *J. Acoust. Soc. Am.*, 89:2027–2067, 1991.
- [90] D. Purves, E. M. Brannon, R. Cabeza, S.A. Huettel, K. S. LaBar, M. L. Platt, and M. G. Woldorff. *Principles of cognitive neuroscience*, volume 83. Sinauer Associates Sunderland, MA, 2008.

-
- [91] I. Qaddoumi, J. K. Bass, J. Wu, C. A. Billups, A. W. Wozniak, T. E. Merchant, B. G. Haik, M. W. Wilson, and C. Rodriguez-Galindo. Carboplatin-associated ototoxicity in children with retinoblastoma. *J. Clin. Oncol.*, 30(10):1034–1041, 2012.
- [92] W. S. Rhode. Observations of the vibration of the basilar membrane in squirrel monkeys using the mössbauer technique. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 49:1218, 1971.
- [93] M. S. Robinette and T. J. Glatcke. *Otoacoustic Emission*. Thieme, USA, 2007.
- [94] M. G. Rosenblum, A. S. Pkovsky, and J. Kurths. Phase synchronisation of chaotic oscillators. *Phys. Rev., Letter* 76:1804–1807, 1996.
- [95] I. J. Russell and P. M. Sellick. Intracellular studies of hair cells in the mammalian cochlea. *The Journal of physiology*, 284(1):261–290, 1978.
- [96] A. F. Ryan and A. G. Watts. Expression of mrnas encoding [alpha] and [beta] subunit isoforms of the na, k-atpase in the rat cochlea. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2(2):179–187, 1991.
- [97] L. P. Rybak, D. Mukherjea, S. Jajoo, and V. Ramkumar. Cisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 219(3):177, 2009.
- [98] J. Sastry and S.J. Kellie. Severe neurotoxicity, ototoxicity and nephrotoxicity following high-dose cisplatin and amifostine. *Pediatric Hematology-Oncology*, 22(5):441–445, 2005.
- [99] F. Schmidt and H.G. Schaible. *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Springer-Lehrbuch, Germany, 2006.

-
- [100] S. Schwarze, G. Notbohm, and C. Gärtner. Hochtonaudiometrie und lärmbedingter Hörschaden: Ein Beitrag zur Prävention durch Früherkennung eines vulnerablen Gehörs? *Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin*, Projekt F 1063, 2005.
- [101] L. A. Shaffer, R. H. Withnell, S. Dhar, D. J. Lilly, S. S. Goodman, and K. M. Harmon. Sources and mechanisms of DPOAE generation: implications for the prediction of auditory sensitivity. *Ear Hear*, 24(5):367–379, 2003.
- [102] J. Shargorodsky, S. G. Curhan, G. C. Curhan, and R. Eavey. Change in prevalence of hearing loss in US adolescents. *JAMA*, 304:772–778, 2010.
- [103] C. A. SHERA and J. J. Guinan. Evoked otoacoustic emissions arise by two fundamentally different mechanisms: a taxonomy for mammalian OAEs. *J. Acoust. Soc. Am.*, 105:782–798, 1999.
- [104] C. A. SHERA, C. L. Talmadge, and A. Tubis. Interrelations among distortion-product phase-gradient delays: their connection to scaling symmetry and its breaking. *J. Acoust. Soc. Am.*, 108:2933–2948, 2000.
- [105] J. H. Siegel and E. T. Hirohata. Sound calibration and distortion product otoacoustic emissions at high frequencies. *Hear. Res.*, 80:146–152, 1994.
- [106] Stoecker. *Taschenbuch der Physik*. Verlag Harri Deutsch, Germany, 2005.
- [107] Walter Strampp and Evgenij V Vorozhtsov. *Mathematische Methoden der Signalverarbeitung*. Oldenbourg Verlag, 2004.
- [108] D.J. Strauss. Vorlesung medizinische messtechnik, sommersemester. *Hochschule für Technik und Wirtschaft*, 2005.

-
- [109] C. L. Talmadge, G. R. Long, A. Tubis, and S. Dhar. Experimental confirmation of the two-source interferece model for the fine structure of distortion product otoacoustic emission. *J. Acoust. Soc. Am.*, 105:275–292, 1999.
- [110] C. L. Talmadge, A. Tubis, G. R. Long, and P. Piskorski. Modeling otoacoustic emission and hearing threshold fine structures. *J. Acoust. Soc. Am.*, 104:1517–1543, 1998.
- [111] H. Von Helmholtz. *Die Lehre von den Tonempfindungen als physiologische Grundlage für die Theorie der Musik*. F. Vieweg und Sohn, Braunschweig, Germany, 1863.
- [112] A. von Tröeltsch. *Lehrbuch der Ohrenheilkunde*. Stahelschen Buch- und Kunsthandlung, Germany, 1867.
- [113] M.E. Warchol. Cellular mechanisms of aminoglycoside ototoxicity. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 18(5):454, 2010.
- [114] P. D. Welch. The use of Fast Fourier Transform for the estimation of Power Spectra: A method based on time averaging over short, modified Periodograms. *IEEE Trans. Audio and Elektroacoust.*, 15:70–73, 1967.
- [115] J. P. Wilson and J. R. Johnstone. Basilar membrane and middle-ear vibration in guinea pig measured by capacitive probe. *J. Acoust. Soc. Am.*, 57(3):705–723, 1975.
- [116] R. H. Withnell, S. Dhar, and A. Thomsen. A comparison of OAEs arising from different generation mechanisms in guinea pig. *Hear. Res.*, 207(1-2):76–86, 2005.
- [117] R. H. Withnell and J. Lodde. In search of basal distortion product generators. *J. Acoust. Soc. Am.*, 120(4):2116–2123, 2006.
- [118] H. P. Zenner. Motile responses in outer hair cells. *Hear. Res.*, 22:83–90, 1986.

-
- [119] H. P. Zenner, V. Struwe, G. Schuschke, M. Spreng, G. Stange, P. Plath, W. Babisch, E. Rebentisch, P. Plinkert, K. D. Bachmann, H. Ising, and G. Lehnert. Gehoerschaeden durch Freizeitlaerm . *HNO*, 47:236–248, 1999.
- [120] S. Zhao, K. Roy, and C. Koh. Frequency domain analysis of switching noise. *on Power Supply Network, IEEE/ACM Int. Conf. on Computer-Aided Design*, pages 487–492, 2000.
- [121] J. Zheng, L.D. Madison, D. Oliver, B. Fakler, and P. Dallos. Prestin, the motor protein of outer hair cells. *Audiology and Neurotology*, 7(1):9–12, 2002.
- [122] A.K. Ziarani and A. Konrad. A novel method of estimation of DPOAE signals. *IEEE Trans Biomed Eng*, 51:864–868, 2004.
- [123] P. Zoth, A. Giebel, and F. Fischer. Statistische phasenanalyse von otoakustischer emission (oae)–hörscrenning mit automatischer ergebnisdarstellung und ergebnisbewertung., 1997. DE 19623871 A1.
- [124] A. Zuccotti, S. Kuhn, S. L. Johnson, C. Franz, W. Singer, D. Hecker, H. S. Geisler, I. Kopschall, K. Rohbock, K. Gutsche, J. Dlugaiczyk, B. Schick, W. Marcotti, L. Ruttiger, T. Schimmang, and M. Knipper. Lack of brain-derived neurotrophic factor hampers inner hair cell synapse physiology, but protects against noise-induced hearing loss. *J. Neurosci.*, 32(25):8545–8553, 2012.
- [125] C. Zywietz, W. Alrun, and U. Spitzenberger. Stabilität der Vermessung kleiner Biosignale in Abhängigkeit von Abtastrate und Störpegel. *Biomedical Engineering*, 30:161–162, 1985.